

Université de Montréal

**Comparaison entre l'infiltration para-vertébrale  
rétrolaminaire d'un mélange analgésique non-stéroïde  
et l'infiltration périurale stéroïdienne chez les patients  
souffrant de douleurs radiculaires chroniques  
Une étude rétrospective**

Par

Alireza Nekoui

Le programme sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.sc.)

En Sciences biomédicales

Option Médecine expérimentale

Juillet 2017

© Alireza Nekoui, 2017

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Comparaison entre l'infiltration para-vertébrale rétrolaminaire d'un mélange  
analgésique non-stéroïde et l'infiltration périurale stéroïdienne chez les patients  
souffrant de douleurs radiculaires chroniques  
Une étude rétrospective

Ce mémoire intitulé :

Alireza Nekoui

Le programme sciences biomédicales

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.sc.)

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Florina Moldovan

Président-reporteur

Dr. Gilbert Blaise

Directeur de recherche

Dr. Juan-Francisco Asenjo

Membre du jury

# Résumé

La douleur radiculaire chronique est souvent traitée par une infiltration périurale de stéroïdes (ESI). L'efficacité de cette approche thérapeutique n'est pas bien démontrée et est controversée. En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) a émis une lettre prévoyant que l'ESI pourrait entraîner des effets indésirables rares et graves tels qu' «une perte de vision, un accident vasculaire cérébral, une paralysie, un décès». Certaines études ont démontré que l'efficacité d'une infiltration épidurale de stéroïdes est limitée. De plus, le dysfonctionnement surrénal et hypercorticisme iatrogénique sont provoqués suite à la répétition d'infiltration de stéroïde. Dans cette étude rétrospective, nous comparerons l'infiltration paravertébrale rétrolaminaire (IPVR) d'un mélange de non- analgésique stéroïde avec l'ESI.

## Objectif:

Le but principal de ce projet est de comparer l'efficacité de l'infiltration paravertébrale rétrolaminaire (IPVR) avec un mélange composé de 1 mg de morphine, 10 mg de kétamine, 0,5 mg de néostigmine, 2 ng de naloxone et 10 mg de bupivacaïne versus l'infiltration stéroïdienne épidurale (ESI).

## Méthode:

Le Registre Québec Douleur « est une base de données administrative et de recherche », qui collecte des données sur les patients souffrant de douleur chronique

en utilisant des questionnaires standardisés et validés. Parmi ces patients, nous en avons identifié 31 inscrits au Registre de la douleur du Québec souffrant de douleur radiculaire lombaire ou de douleur cervicale chronique que nous avons mis au groupe expérimental. Ils ont été référés à la clinique antidouleur du CHUM (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal) entre 2009 et 2014. Ces patients ont reçu une infiltration para-vertébrale rétrolaminaire sous échographie avec 7 mL du mélange composé de 1 mg de morphine, 10 mg de kétamine, 0,5 mg de néostigmine, 2 ng de naloxone et 10 mg de bupivacaïne. Le groupe témoin se composait de 31 patients, qui correspondaient en termes de sexe, d'âge et de résultat de sous-échelle de DN4 à la ligne de base au groupe expérimental. Tous présentaient la même pathologie. Les patients ont été traités avec ESI par guidage fluoroscopique. Les pathologies les plus courantes dans les deux groupes étaient les polyalgies discales et/ou la sténose foraminale. Tous les patients ont reçu une seule infiltration pendant les six mois suivant la visite initiale. L'échelle visuelle analogique (VAS) a été évaluée à la première visite et six mois plus tard. La satisfaction globale a été évaluée avec une échelle de 1 (très insatisfait) à 6 (très satisfait) après six mois.

## **Résultats:**

Les résultats moyens de VAS pour les sept derniers jours précédant la première visite et après six mois ont été comparés chez les deux groupes. La même comparaison a été faite pour la satisfaction globale du traitement. Il n'y a pas de différence significative dans la VAS et dans les résultats de satisfaction entre les deux groupes.

## **Discussion / conclusion:**

La douleur chronique est une pathologie qui frappe environ 20% de la population adulte au Canada. Il existe différentes approches médicamenteuses et interventionnelles pour la traiter. Toutes les médications et les interventions ont une efficacité relative et entraînent des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents de l'ESI sont le dysfonctionnement surrénal, l'hypercorticisme iatrogénique, la perte de vision, l'accident vasculaire, la céphalée après ponction de la dure-mère, et la paralysie.

Les médicaments du mélange analgésique ont des effets secondaires. La tolérance, l'hyperalgésie, l'allodynie, la dépendance, l'hypoventilation, l'apnée, la somnolence, la nausée et les démangeaisons sont des exemples d'effets secondaires liés à la morphine. La ketamine peut provoquer un délire et stimuler le système sympathique. La néostigmine augmente les effets hyperparasymphatiques, comme la nausée, la bradycardie et l'hypotension artérielle. La bupivacaïne est une substance anesthésique locale. L'arrêt cardiaque après l'injection intraveineuse de bupivacaïne est la complication la plus grave. En outre, l'anesthésie rachidienne étendue est rapportée en cas d'injection accidentelle intra-rachidienne. La dose de naloxone est très basse et ses effets secondaires sont rares.

D'après cette étude, les deux méthodes d'interventions, l'infiltration rétrolaminaire et péridurale, sont équivalentes selon les effets analgésiques et la satisfaction globale du patient évaluée 6 mois après la première évaluation. Compte tenu des

complications possibles et des effets secondaires de l'ESI, l'infiltration d'IPVR avec un mélange non stéroïdien pourrait être considérée comme une méthode alternative.

**Mots-clés :** Étude rétrospective, infiltration périurale de stéroïdes (ESI), infiltration paravertébrale rétrolaminaire (IPVR), morphine, kétamine, néostigmine, naloxone, bupivacaïne

# **Abstract**

Chronic radicular pain is often treated by epidural steroid infiltration (ESI). In 2014 the Food and Drug Administration (FDA) issued a letter warning that the ESI may result in rare, but serious adverse events, including “loss of vision, stroke, paralysis, and death”. Based on several studies, the efficacy of ESI is not proven. In addition, after repeated ESI, the chance of iatrogenic adrenal dysfunction and hypercorticosteroid status will be increased. In this retrospective study, we compare retrolaminar paravertebral infiltration (RPVI) of a non-steroid-mixture with ESI.

## **Objective:**

The main purpose of this project was to compared the efficacy of paravertebral infiltration (RPVI) with a mixture (morphine 1 mg, ketamine 10 mg, neostigmine 0.5 mg, naloxone 2 ng and bupivacaine 10 mg) and efficacy of epidural steroid infiltration (ESI) treatment.

## **Method:**

We identified 31 patients registered in the Quebec Pain Registry suffering from chronic lumbar or cervical radicular pain who were referred to CHUM (Centre hospitalier de l’université de Montréal) pain clinic between 2009 and 2014. These patients received ultrasound-guided retrolaminar paravertebral infiltration (RPVI) with a mixture (7 mL) of morphine 1 mg, ketamine 10 mg, neostigmine 0.5 mg, naloxone 2

ng and bupivacaine 10 mg. The control group, matched by gender, age and DN4 subscale score at baseline, consisted of 31 patients with the same pathology. It was treated by fluoroscopic-guided ESI. The main pathologies in both groups were disc disorders and/or foraminal stenosis. All patients received only one infiltration during the six months following the initial visit. The visual analog scale (VAS) was assessed at the first visit and in six months. BPI, PCS and SF-12 were compared in both groups. Overall satisfaction in pain relief was assessed with a scale of 1 (very unsatisfied) to 6 (very satisfied) six months later.

### **Results:**

The average VAS scores for the last seven days preceding the first visit and six months later were compared in both groups. The same comparison was made for overall treatment satisfaction. There is no significant difference in the VAS and in the satisfaction scores between the two groups.

### **Discussion/conclusion:**

Chronic pain is a condition that affects about 20% of the adult population in Canada. Different medications and interventional approaches are used for chronic pain. All medications and procedures have relative efficacy and side effects. The most common side effects of ESI are adrenal dysfunction, iatrogenic hypercorticism, loss of vision, vascular accident, post puncture headache and paralysis.



Analgesic medications have side effects. For example, the side effects associated with morphine include tolerance, hyperalgesia, allodynia, addiction, hypoventilation, apnea, somnolence, nausea and itching. Ketamine can cause delirium and stimulate the sympathetic system. Neostigmine increases hyperparasymphathetic effects, such as nausea, bradycardia and arterial hypotension. Bupivacaine is a local anesthetic substance. Cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine is the most serious complication. Intrathecal injection of bupivacaine, if accidentally used in place of epidural infiltration, would lead to spinal anesthesia. Naloxone dose is very low and its side effects are rare.

According to this study, the analgesic effects and the overall satisfaction of the patient evaluated 6 months after the first evaluation of the two intervention methods, retrolaminar and epidural infiltration, are equivalent. Based on the complications and side effects of ESI, the infiltration of RPVI with a non-steroidal mixture could be considered as an alternative method.

**Keywords:** Retrospective study, epidural steroid infiltration (ESI), retrolaminar paravertebral infiltration (RPVI), morphine, ketamine, neostigmine, naloxone, bupivacaine

# Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	vii
Table des matières.....	x
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xiv
Liste des abréviations .....	xvi
Remerciements.....	xviii
Chapitre 1 .....	1
1.1 Introduction .....	2
1.2 Bloc paravertébral.....	3
1.2.1 Historique:.....	3
1.2.2 Anatomie.....	3
1.2.3 Technique paravertébrale .....	8
1.2.3.1 Procédure .....	8
1.2.3.2 Différentes approches du bloc paravertébral.....	10
1.2.3.2.1 Approche classique .....	10
Complications .....	12
1.2.3.2.2 Approche rétro-laminaire .....	12
Complications .....	13
1.2.3.3 Technique guidée par stimulation nerveuse .....	13
1.2.3.4 Technique guidée par échographie.....	14
1.2.3.4.1 Technique sagittale guidée par échographie .....	14
1.2.3.4.2 Technique transversale guidée par échographie: .....	16
1.2.3.5 Technique guidée par fluoroscopie .....	17
1.2.4 Contre-indications.....	18
1.3 Analgésie Péridurale .....	19
1.3.1 Historique.....	19

1.3.2 Anatomie .....	19
1.3.3 Technique .....	20
1.3.4 Contre-indications.....	22
1.3.5 Complications.....	22
1.4 Les médications .....	23
1.4.1 Bupivacaïne.....	23
1.4.1.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation.....	23
1.4.1.2 Pharmacologie.....	23
1.4.1.3 Métabolisme.....	24
1.4.1.4 Toxicité.....	24
1.4.2 Néostigmine.....	25
1.4.2.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation .....	25
1.4.2.2 Pharmacologie.....	25
1.4.2.3 Métabolisme.....	26
1.4.2.4 Toxicité.....	26
1.4.3 Kétamine.....	27
1.4.3.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation .....	27
1.4.3.2 Pharmacologie.....	28
1.4.3.3 Métabolisme.....	29
1.4.3.4 Toxicité.....	30
1.4.4 Morphine .....	30
1.4.4.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation.....	30
1.4.4.2 Pharmacologie.....	31
1.4.4.3 Métabolisme.....	33
1.4.4.4 Toxicité.....	33
1.4.5 Naloxone.....	33
1.4.5.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation.....	33
1.4.5.2 Pharmacologie.....	34
1.4.5.3 Métabolisme.....	35
1.4.5.4 Toxicité.....	35
1.4.6 Interactions médicamenteuses.....	37
Chapitre 2 .....	38
Projet de recherche.....	38
2.1 Hypothèse :.....	39
2.2 Objectifs.....	39
2.3 Type de l'étude.....	39
2.4 Méthodologie et population de l'étude:.....	40
2.5 Critères d'inclusion: .....	40
2.6 Critères d'exclusion: .....	40
2.7 Protocole de recrutement et évaluation: .....	41

2.8 Résultats: .....	42
Chapitre 3 .....	45
Discussion et conclusion .....	45
3.1 Discussion .....	46
3.2 Conclusion .....	56
Bibliographie.....	57
Annexe I : Les données appariées .....	65

## Liste des tableaux

Tableau I.	Les déterminations de $DL_{50}$ pour la bupivacaïne sont résumées ci-dessous.....	24
Tableau II.	Les déterminations $DL_{50}$ de la néostigmine sont résumées ci-dessous.....	26
Tableau III.	Les déterminations de $DL_{50}$ pour la kétamine sont résumées ci-dessous.....	30
Tableau IV.	Les déterminations $DL_{50}$ de la morphine sont résumées ci-dessous.....	33
Tableau V.	Les déterminations $DL_{50}$ de la naloxone sont résumées ci-dessous.....	35

# Liste des figures

Figure 1.	Espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau cervical	4
Figure 2.	L'espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau thoracique.....	6
Figure 3.	Anatomie de l'espace paravertébral et le nerf intercostal au niveau thoracique ....	6
Figure 4.	L'espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau lombaire.....	7
Figure 5.	Les points d'insertion de l'aiguille pour le bloc paravertébral sont étiquetés à 2,5 cm latéralement aux apophyses épineuses .....	9
Figure 6.	L'angulation caudale des apophyses épineuses au niveau du thorax .....	10
Figure 7.	Démonstration de la technique de marche du processus transverse et des manœuvres de redirection de l'aiguille pour pénétrer dans l'espace paravertébral contenant des racines nerveuses thoraciques. ....	11
Figure 8.	Bloc paravertébral; approche rétrolaminaire et approche classique .....	13
Figure 9.	Approche sagittale guidée par échographie au niveau lombaire. ....	15
Figure 10.	Approche transversale guidée par échographie au niveau thoracique. ..	16
Figure 11.	Technique paravertébrale guidée par radioscopie .....	17
Figure 12.	Anatomie de l'espace péri-dural. ....	20
Figure 13.	Les résultats moyens de VAS .....	43
Figure 14.	La satisfaction globale après six mois .....	44



## Liste des abréviations

5-HT	5-hydroxytryptamine
AVC	accident vasculaire cérébral
BPI	Brief Pain Inventory
CCD	dispositif à transfert de charges (Charge Coupled Device)
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CYP	cytochromes P450
DMO	densité minérale osseuse
EAA	acides aminés excitateurs
ERC	essai randomisé contrôlé
ESI	infiltration péri-durale de stéroïdes - Epidural Steroid Infiltration
FDA	Food and Drug Administration
GABA-B	acide gamma-aminobutyrique-B
i.m.	intramusculaire
i.p.	intrapéritonéale
i.v.	Intraveineuse
IPVR	infiltration paravertébrale rétro-laminaire
M3G	morphine-3-glucuronide
M6G	morphine-6-glucuronide
mL	Millilitre



mTOR.	récepteur mammifère de la rapamycine
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NRS-11	échelle d'évaluation numérique
p.o.	per os - par la bouche
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PGE2EP1	prostaglandine E2, sous-type EP1
RPVI	Retrolaminar Paravertebral Infiltration
s.c.	sous-cutanée
SF-12	Medical Outcome Study Short Form - questionnaire en 12 items- auto-évaluation de la qualité de vie
SNC	système nerveux central
TLR	Toll-like receptor
c-Fos	Une protéine correspond à un facteur de transcription nucléaire
TPV	bloque paravertébral du nerf thoracique
VAS	échelle visuelle analogique - Visual Analog Scale

# Remerciements

J'aimerais remercier tout d'abord le Dr. Gilbert Blaise de m'avoir permis de travailler sur ce projet et d'avoir accepté d'assumer la direction de ma maîtrise.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe du Dr. Blaise.

## Chapitre 1

## 1.1 Introduction

La première injection péridurale thérapeutique a été réalisée en 1885 par le neurologue James Leonard Corning en injectant de la cocaïne (comme anesthésique local) entre les épineuses lombaires inférieures. En 1970, le premier essai randomisé contrôlé (ERC) évaluant l'infiltration péridurale de stéroïdes (ESI) a été effectué par Swerdlow et al. Cette étude est appuyée par de nombreuses études contrôlées et des revues systématiques. Malgré l'abondante littérature sur le sujet, il y a une controverse considérable concernant la sécurité, l'efficacité et l'utilisation des ESI (1). Un ESI est la procédure la plus fréquemment pratiquée dans les cliniques de douleur aux États-Unis, ayant plus que doublé entre 2000 et 2008 (2). Selon les estimations, le coût annuel pour traiter la douleur dorsale dépasse 100 milliards de dollars (3). Le 23 avril 2014, la Food and Drug Administration (FDA) a publié une mise en garde contre l'injection de corticostéroïdes dans l'espace épidural. Cette dernière peut entraîner des complications neurologiques indésirables qui sont rares, mais qui peuvent être graves (4). Les effets spécifiques signalés comprennent, sans toutefois s'y limiter, des lésions de la moelle épinière, des paraplégies et quadriplégies, une cécité corticale et un accident vasculaire cérébral (AVC). Cet avertissement fait suite à de nombreux rapports et études illustrant la possibilité de complications neurologiques catastrophiques après l'injection intra-artérielle de corticostéroïdes, y compris l'infarctus du cerveau et de la moelle épinière. Cependant, l'unanimité n'a pas été faite par tous les experts, et il existe un véritable débat sur les risques réels et les avantages de l'ESI (5). Le manque de documents justificatifs suffisants montrant

l'ESI comme un traitement efficace des syndromes de douleurs provenant de la colonne vertébrale et la controverse bénéfice/risque nous obligent à penser à d'autres interventions possibles avec différents médicaments (1, 6, 7). L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité de l'IPV guidée par ultrasons avec un mélange non stéroïdien versus l'ESI chez des patients souffrant de douleur neuropathique radiculaire cervicale ou lombo-sacrée chronique.

## **1.2 Bloc paravertébral**

### **1.2.1 Historique:**

L'idée du bloc paravertébral a été lancée par Hugo Sellheim de l'Université de Leipzig en Allemagne en 1905 (8, 9). Elle est affinée par Lawen (1911) et Kappis (1919) (10). Par la suite, la technique a été négligée jusqu'à la fin des années 1970. Un intérêt renouvelé s'est développé pour cette technique suite aux efforts d'Eason et de Wyatt qui ont présenté des réévaluations du bloc paravertébral thoracique. Ils ont trouvé qu'il s'agissait d'une méthode précise, simple et sûre qui a plus d'avantages que le bloc intercostal ou épidural (10). Récemment, il y a un regain d'intérêt pour cette technique grâce à son efficacité en douleurs aiguës et chroniques(11, 12).

### **1.2.2 Anatomie**

L'espace paravertébral est un compartiment anatomique en forme de triangle adjacent aux corps vertébraux. Au niveau cervical, la paroi médiale est constituée

des vertèbres, des disques vertébraux et des foramens intervertébraux; la paroi antérieure - par le muscle scalène antérieur et la paroi postérieure, par l'apophyse transverse et les muscles scalènes postérieurs et moyens, la racine du plexus brachial émerge du canal rachidien par le foramen intervertébral et entre dans l'espace (Figure 1) (13-16).

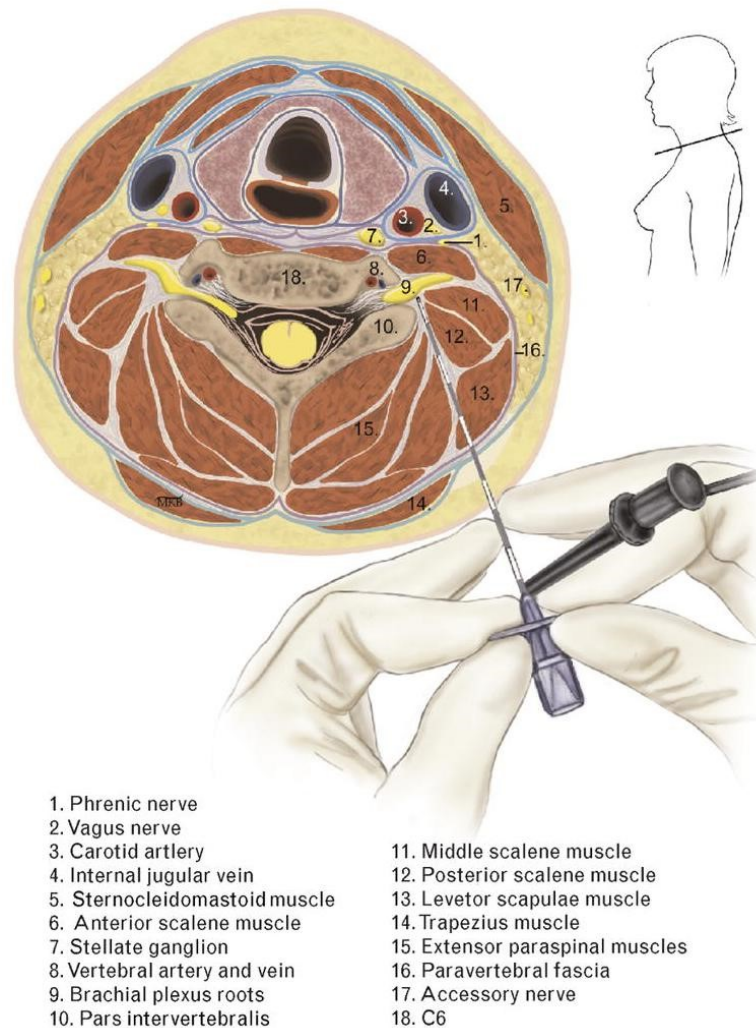
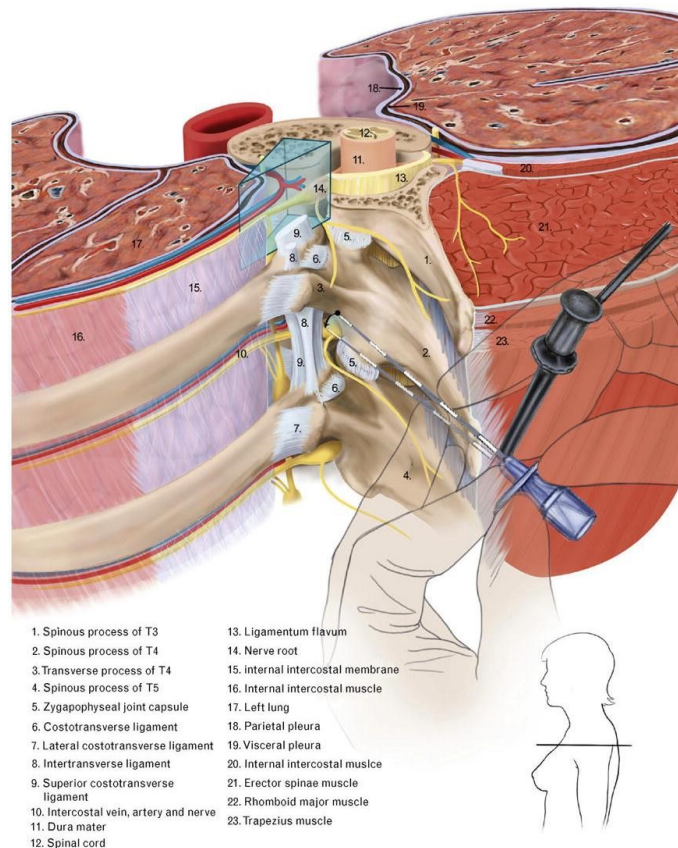


Figure 1. Espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau cervical

Au niveau thoracique, la paroi médiale est constituée des vertèbres, des disques vertébraux et des foramens intervertébraux; la paroi antérieure - par la plèvre pariétale et la paroi postérieure des ligaments costo-transversaires supérieurs et l'apophyse transverse. La racine du nerf émerge du canal rachidien par le foramen intervertébral et entre dans l'espace paravertébral (Figure 2). Au niveau thoracique, il se divise en 3 rameaux : le rameau ventral destiné aux ganglions sympathiques, le rameau dorsal dirigé vers les muscles paravertébraux et le nerf intercostal (Figure 3) (13-16)..



---

Figure 2. L'espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau thoracique

Adapté de Boezaart, André P (17)

---

Au niveau lombaire, la paroi médiale et postérieure sont constituées des vertèbres, des disques vertébraux, des foramens intervertébraux et des apophyses transverses; la paroi antérieure par le muscle psoas majeur. Le plexus lombaire et plexus lombosacrée sont situés dans cet espace (Figure 4) (13-16).

---

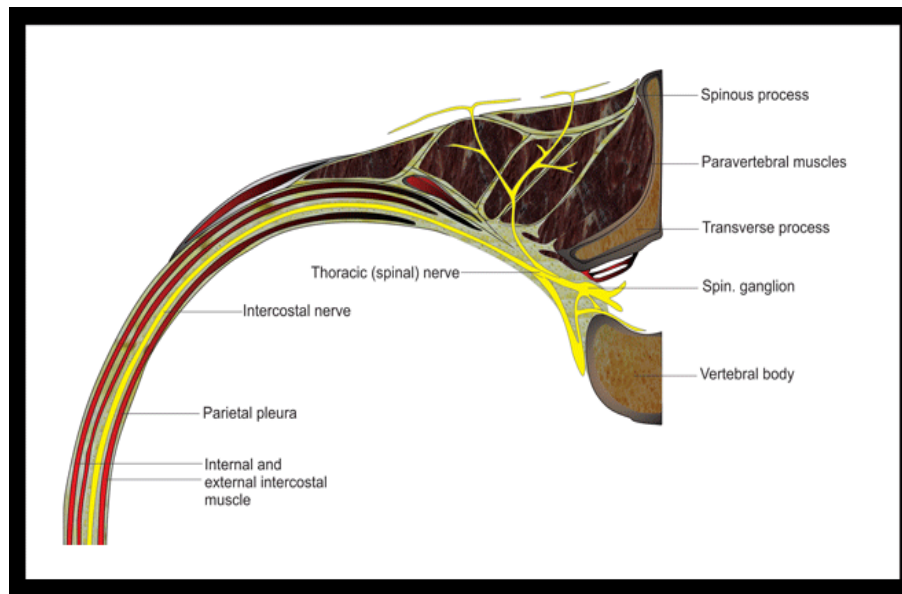


Figure 3. Anatomie de l'espace paravertébral et le nerf intercostal au niveau thoracique

Adapté de NYSORA (18)

---



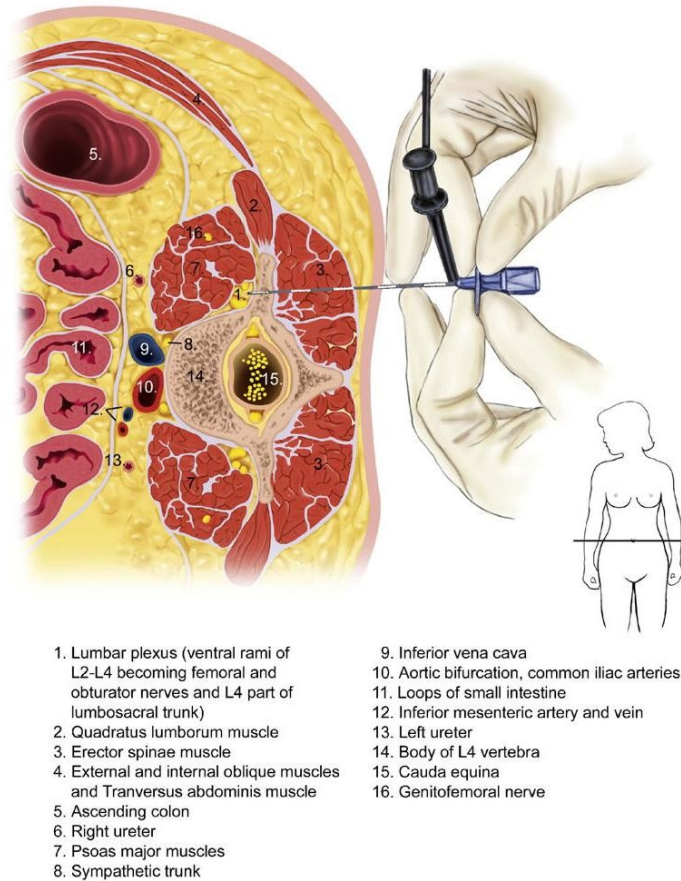


Figure 4. L'espace paravertébral et les paramètres anatomiques au niveau lombaire.

Adapté de Boezaart, André P (16)

Avec une quantité minimale d'anesthésie locale qui est introduite dans cet espace, cette anatomie améliore le contact de l'anesthésie locale avec les nerfs et les racines nerveuses, facilitant ainsi le bloc nerveux. L'injection d'anesthésique locale entraîne un blocage unilatéral moteur, sensitif et sympathique (8, 9, 14, 15).

### 1.2.3 Technique paravertébrale

Le bloc paravertébral peut être pratiqué au niveau cervical, thoracique ou lombaire (14, 19). Cependant, le bloc paravertébral thoracique est plus fréquent et sera discuté en détail ici. L'approche du bloc au niveau cervical et lombaire est similaire à l'approche thoracique (14).

#### 1.2.3.1 Procédure

**Position:** Le patient est placé assis en position verticale avec le cou et le dos fléchis et les épaules détendues vers l'avant. L'apophyse épineuse vertébrale de chaque niveau prévu pour le bloc est palpée et marquée à son aspect supérieur. Il y a un décalage entre l'apophyse épineuse et la racine nerveuse correspondant au niveau thoracique dû à l'inclusion de l'apophyse épineuse paravertébrale cervico-thoracique. L'apophyse épineuse numérotée correspond à la prochaine racine nerveuse numérotée caudalement à cause de l'angulation caudale de l'apophyse épineuse. Par exemple, un bloc paravertébral exécuté à l'apophyse épineuse C7 bloque réellement la racine nerveuse T1. Le point d'entrée de l'aiguille est marqué à 2,5 cm latéralement à chaque apophyse épineuse (Figure 2). Au niveau thoracique, ces points recouvrent l'apophyse transversale du corps vertébral suivant, tel qu'indiqué ci-dessus. Dans la région lombaire, l'apophyse transversale est généralement au même niveau que l'apophyse épineuse (Figure 3) (14).

Le bloc paravertébral au niveau cervical est réalisé en position assise ou en position décubitus ventral. Pour le bloc paravertébral au niveau lombaire, la position décubitus ventral est la plus fréquemment utilisée, tout en veillant à ce que le bord céphalique du l'apophyse épineuse postérieure se trouve en face du bord caudal de l'apophyse transversale homologue (Figure 6) (9, 14, 19).



Figure 5. Les points d'insertion de l'aiguille pour le bloc paravertébral sont étiquetés à 2,5 cm latéralement aux apophyses épineuses

Adapté de NYSORA (18)

---

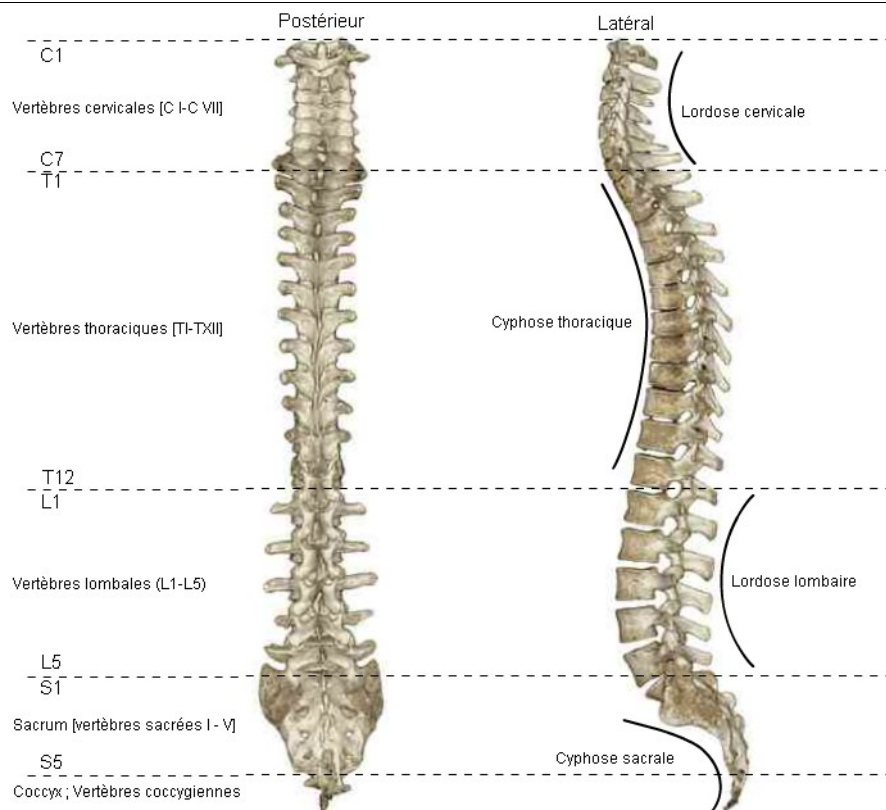


Figure 6. L'angulation caudale des apophyses épineuses au niveau du thorax

Adapté de Antoine Micheau, Denis Hoa (20)

### 1.2.3.2 Différentes approches du bloc paravertébral

#### 1.2.3.2.1 Approche classique

Après avoir fait une désinfection chirurgicale de la peau et une anesthésie locale, l'aiguille est fixée à une seringue contenant un anesthésique local. Elle est par la suite introduite dans la peau et avancée perpendiculairement au dos, jusqu'à ce que la pointe touche l'apophyse transversale (en général de 2 à 5 cm de profondeur,

selon la corpulence du patient). Si l'apophyse transversale ne peut pas être identifiée à la profondeur attendue, on peut présumer que la pointe de l'aiguille se trouve entre les apophyses transversales et elle doit être redirigée en direction céphalade ou caudale jusqu'à ce que la pointe de l'aiguille trouve et touche l'apophyse transversale. Ensuite, cette dernière est retirée et l'incliner vers le bord caudal de l'apophyse transversale, en avançant pas plus d'un cm dans l'espace. Souvent, une perte de résistance ou "pop" est ressenti, ce qui indique que la pointe d'aiguille a pénétré le ligament costo-transversaire supérieur. (Figure 7) (14).



Figure 7. Démonstration de la technique de marche du processus transverse et des manœuvres de redirection de l'aiguille pour pénétrer dans l'espace paravertébral contenant des racines nerveuses thoraciques.

- A. L'aiguille touche l'apophyse transverse
- B. L'aiguille est retirée légèrement et redirigée céphaliquement pour atteindre l'espace paravertébral.
- C. L'aiguille est redirigée caudalement pour atteindre l'espace paravertébral

Adapté de NYSORA(18)

Après avoir aspiré la seringue pour s'assurer de l'absence de sang et d'air, 3 à 5 ml d'anesthésie locale sont injectés dans l'espace. La résistance à l'injection de l'anesthésie locale indique que la pointe de l'aiguille n'est pas dans l'espace paravertébral ou n'a pas pénétré le ligament jaune. Cette approche est plus prudente et sécurisée lorsque faite sous échographie, fluoroscopie ou en utilisant la stimulation nerveuse (14).

## **Complications**

Les complications du bloc paravertébral comprennent entre autres l'infection, l'hématome, la lésion nerveuse, la douleur musculaire paravertébrale, l'anesthésie péridurale et l'anesthésie rachidienne (11, 14, 21).

### **1.2.3.2.2 Approche rétro-laminaire**

Selon l'approche classique, après avoir identifié l'épineuse transversale et appliqué la technique aseptique, une aiguille rachidienne est fixée à une seringue contenant un anesthésique local. L'aiguille est introduite dans la peau et avancée perpendiculairement au dos, jusqu'à ce que la pointe touche l'apophyse transverse. Elle doit ensuite être redirigée médialement jusqu'à la lame et les produits anesthésiques injectés dans l'espace rétrolaminaire (Figure 8). Cette approche est habituellement exécutée sous échographie ou fluoroscopie (14, 22, 23).

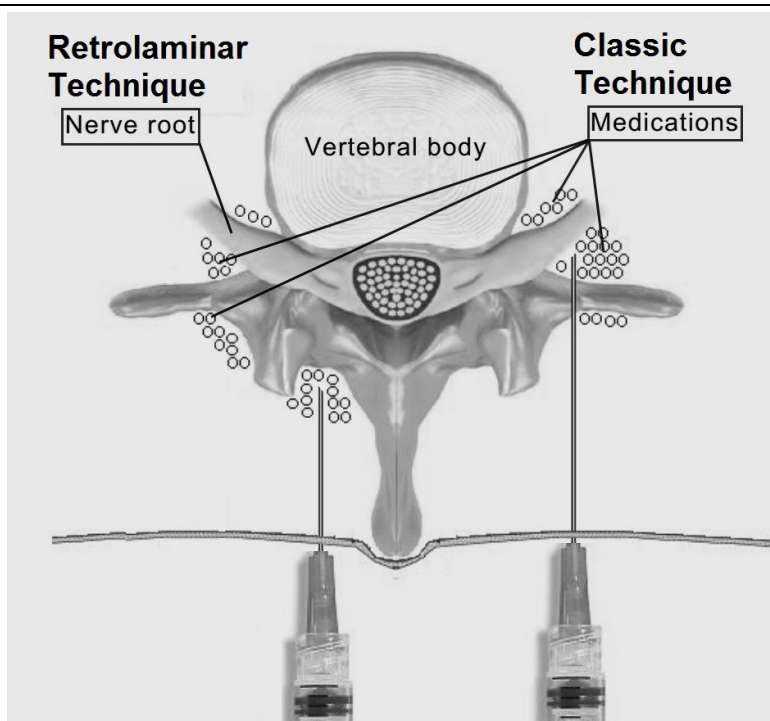


Figure 8. Bloc paravertébral; approche rétrolaminaire et approche classique

---

## Complications

Les complications du bloc paravertébrale rétrolaminaire comprennent entre autres l'infection, l'hématome et la douleur musculaire paravertébrale. La lésion nerveuse, l'anesthésie périurale et l'anesthésie rachidienne sont moins courantes qu'avec l'approche classique (23-25).

### 1.2.3.3 Technique guidée par stimulation nerveuse

Après avoir identifié les repères et préparé la zone, une aiguille isolée de calibre 21 est attaché à un stimulateur nerveux et la fréquence de courant a été fixé à 1 ou 2 hertz et la tension de 1,5 mA. L'aiguille avance à travers la peau et entre dans l'espace paravertébral tel que décrit ci-dessus pour les blocs paravertébraux

classiques. Quand l'aiguille aura traversé le ligament costotransversaire supérieur, une contraction des muscles intercostaux est observée. Le patient peut souvent confirmer la contraction de la paroi thoracique. La pointe devrait être manipulée gentiment pour continuer à observer cette contraction en diminuant le courant du stimulateur à environ 0,4 mA. L'anesthésie locale est injectée tel qu'indiqué ci-dessus. Cette technique de stimulation fournit une indication plus objective du placement de l'aiguille par rapport au nerf dans l'espace (14, 26).

#### **1.2.3.4 Technique guidée par échographie**

Les blocs paravertébraux guidés par échographie peuvent être réalisés de plusieurs façons. L'échographie initiale confirme les niveaux, l'apparence et la profondeur des structures. Le site de la procédure doit être indiqué par un marqueur médical. Ensuite, le dos du patient est préparé et couvert par un champ stérile. Une sonde de 5 à 12 MHz est placée dans une gaine stérile(14, 27).

##### **1.2.3.4.1 Technique sagittale guidée par échographie**

En approche sagittale, la sonde d'échographie est placée en position verticale, parallèle à la colonne vertébrale. Le point médian de la sonde est placé dans un plan paramédial longitudinal entre deux apophyses transverses. Les deux apophyses transverses doivent être visualisées, le ligament costo-transverse supérieur et la plèvre sont visibles entre les deux (Figure 9). Une aiguille rachidienne ou une aiguille de Tuohy est introduite dans une direction céphalique. La pointe de l'aiguille est avancée dans l'espace et visualisée en direct sur l'écran de l'appareil jusqu'au



ligament costo-transverse supérieur. Si le ligament costo-transverse supérieur n'est pas facilement visible, l'aiguille avance et évite de toucher la plèvre pour être finalement située au-dessus d'elle. L'étape suivante est l'aspiration via l'aiguille pour confirmer l'absence de sang ou d'air suivie de l'injection de 3 à 4 ml du médicament. La propagation de l'anesthésique locale cause la dépression de la plèvre qui va être clairement visualisée (14, 27, 28).

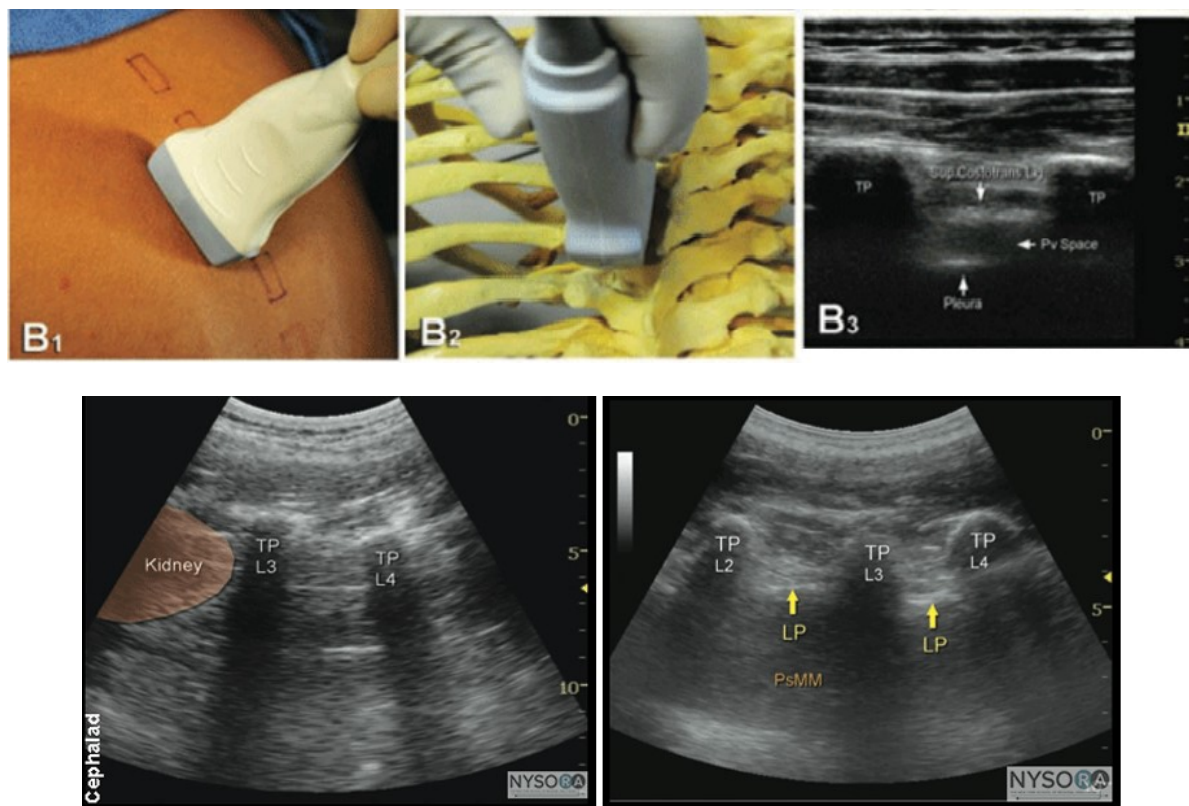


Figure 9. Approche sagittale guidée par échographie au niveau lombaire.

Adapté de NYSORA (29)

#### 1.2.3.4.2 Technique transversale guidée par échographie:

L'approche transversale est une autre approche fréquemment utilisée pour réaliser un bloc paravertébral. La sonde d'échographie est placée dans une position transverse et elle est déplacée vers le haut et vers le bas pour confirmer la position correcte. L'apophyse transverse est visualisée médialement et la plèvre plonge sous l'aspect antérolatéral. La membrane intercostale interne, contiguë au ligament costo-transverse supérieur, est généralement vu comme une fine ligne écho-opaque s'étendant de l'apophyse transverse, créant une poche en forme de coin qui représente l'espace paravertébral (Figure 11). En utilisant cette approche, une aiguille rachidienne ou une aiguille de Tuohy est insérée dans la peau à l'aspect latéral de la sonde d'échographie. L'aiguille est généralement plus facile à visualiser avec cette approche. Après que l'aiguille ait perforé la membrane intercostale interne et après une aspiration soigneuse (pour assurer l'absence d'air ou de sang), les médicaments sont injectés (14, 27, 30).

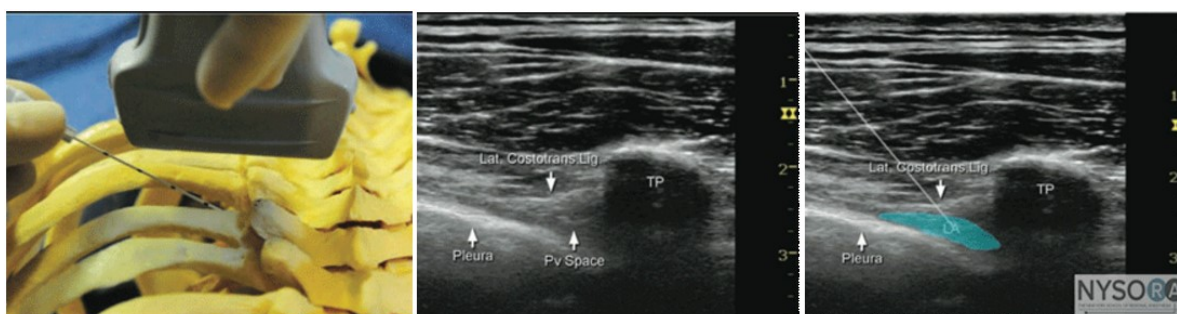


Figure 10. Approche transversale guidée par échographie au niveau thoracique.  
Adapté de NYSORA (29)

### 1.2.3.5 Technique guidée par fluoroscopie

La fluoroscopie (radioscopie) est un appareil radiologique qui utilise des rayons X pour obtenir des images dynamiques en temps réel de l'intérieur d'un objet. Le fluoroscope est équipé d'une source de rayons X et d'un écran fluorescent, lequel est en même temps divisée en un intensificateur d'images de rayons X et une caméra CCD (caméra dotée d'un capteur). La fluoroscopie permet de voir une image en direct des organes internes du corps afin d'observer leur taille, leur forme et leur mouvement (figure 12). Elle fournit des informations dynamiques et fonctionnelles. La structure osseuse et les objets métaux ou radio-opaques sont bien visualisés. Puisque la fluoroscopie implique l'utilisation de rayons X, une forme de rayonnement ionisant, les procédures fluoroscopiques augmentent le risque de la radiation. Il y a possibilité de blessures cutanées en raison de l'exposition au rayonnement (14, 31).

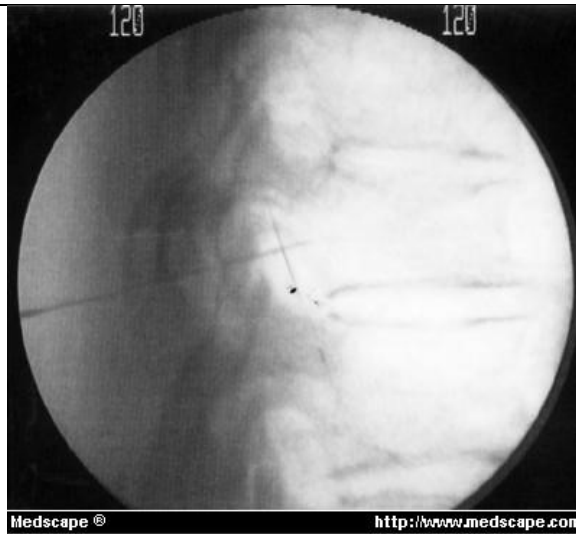


Figure 11. Technique paravertebrale guidée par radioscopie

Adapté de Chandler G. (32)

---

### **1.2.4 Contre-indications**

Il existe très peu de contre-indications absolues au bloc paravertébral. Elles comprennent l'infection locale (cutanée ou intrathoracique), les tumeurs dans l'espace paravertébral au niveau de l'injection, l'allergie aux produits anesthésiques locaux et le refus du patient (14, 30).

Des contre-indications relatives sont les coagulopathies, la maladie respiratoire sévère (où le patient dépend de la fonction musculaire intercostale pour la ventilation), la parésie diaphragmatique et la déformation rachidienne grave (cyphose ou scoliose). Si l'anatomie est anormale, la difficulté et les risques augmentent (14).

## **1.3 Analgésie Péridurale**

### **1.3.1 Historique**

L'anesthésie péridurale est entrée en pratique au début des années 1900. En 1909, la première anesthésie caudale a été administrée pour des douleurs lors de l'accouchement. En 1931, un premier cathéter a été utilisé pendant l'anesthésie péridurale qui a permis l'administration d'autres médicaments après que l'aiguille ait été enlevée. L'anesthésie péridurale est devenue une alternative intéressante à l'anesthésie rachidienne qui avait de sérieux risques tels que les céphalées post-ponction lombaire. Dans les années 1970, l'anesthésie péridurale est devenue populaire pour la douleur lors de l'accouchement.

### **1.3.2 Anatomie**

La partie céphalique de l'espace péridural commence au niveau du foramen magnum, où les couches périostéale et épinière de la dure-mère fusionnent ensemble. La partie caudale s'étend jusqu'à la membrane sacrococcygienne. La partie antérieure de l'espace péridural est formée par le ligament longitudinal postérieur, qui recouvre la partie postérieure du corps vertébral et le disque intervertébral. Postérieurement, l'espace épidual est formé par la face latérale antérieure de la lame vertébrale et le ligament jaune. Latéralement, l'espace péridural est formé par les pédicules des vertèbres et les foramens intervertébraux. Le ligament jaune est utilisé comme « jalon essentiel » de l'identification de l'espace

épidural. Il est plus mince dans la région cervicale. L'espace épidural est plus étroit dans la région cervicale, avec un diamètre antérieur / postérieur de 2-3 millimètres.

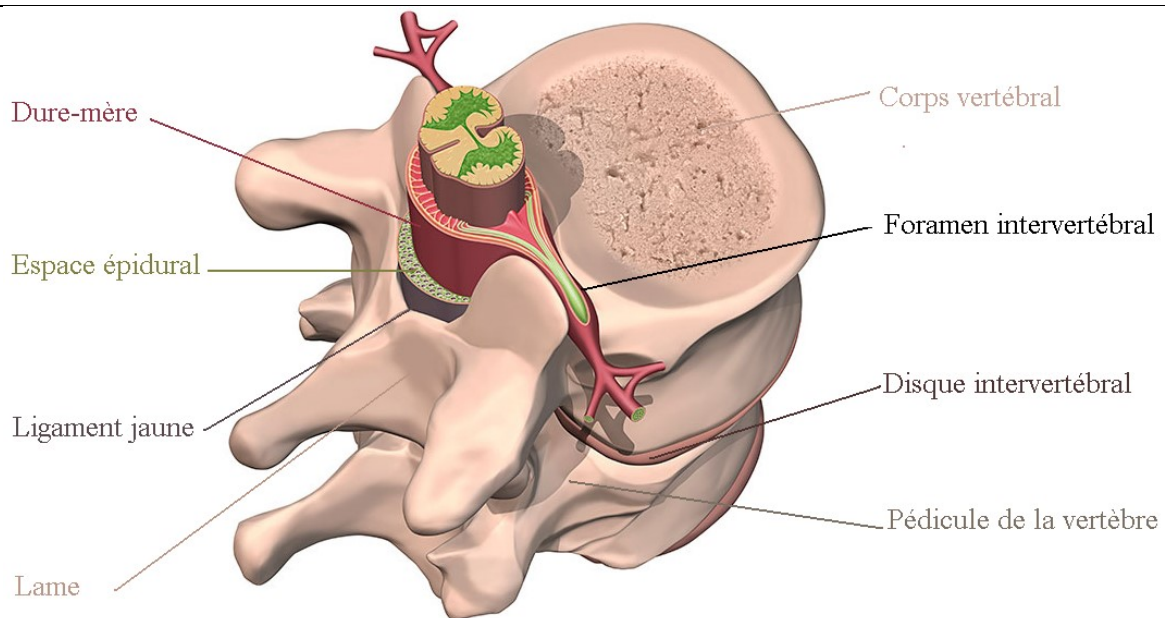


Figure 12. Anatomie de l'espace péri-dural.

Adapté de Sweet S. (33)

---

### 1.3.3 Technique

En pratique, la position du patient est choisie en fonction de son état clinique. Le patient peut être en position assise ou en décubitus latéral. Le niveau de la colonne vertébrale choisi par le médecin dépend principalement du site et du type de la procédure ou de l'origine anatomique de la douleur. La crête iliaque est un repère anatomique souvent utilisé pour les injections péri-durales lombaires, car ce niveau

correspond approximativement à la quatrième vertèbre lombaire qui est en dessous de la terminaison de la moelle épinière. Deux voies d'abord sont décrites pour atteindre l'espace péridural thoracique: l'abord médian et l'abord paramédian. L'abord médian de l'espace péridural est le plus habituel. L'aiguille de Tuohy et son mandrin métallique doivent être introduits vers l'espace péridural. Lorsque la pointe de l'aiguille perce le ligament jaune, le mandrin métallique est retiré. Ensuite, l'ensemble aiguille-seringue est avancé très progressivement de façon continue ou par paliers de 1 millimètre.

Il y a plusieurs méthodes de repérage de l'espace péridural, basées sur la notion de pression négative régnant dans l'espace. Les techniques de mandrin liquide ou de mandrin gazeux sont les plus employées. A l'arrivée dans l'espace péridural, le piston cède brutalement sous la pression, réalisant la classique "perte de résistance". La détection de la perte de résistance se fait en allant à l'espace péridural à l'aide de l'échographie ou de la fluoroscopie pour assurer sa présence dans l'espace. Une sensation de « pop » peut être ressentie par l'opérateur lorsque la pointe de l'aiguille passe le ligament jaune et pénètre dans l'espace péridural. Cela peut être fait à l'aide d'un appareil d'échographie portable ou avec un fluoroscope. Des anesthésiques locaux, des opioïdes et / ou d'autres médicaments sont injectés dans cet espace pour diminuer les transmissions douloureuses.

### **1.3.4 Contre-indications**

Les contre-indications absolues de l'analgésie et de l'anesthésie péridurale comprennent le refus du patient, l'allergie à l'anesthésie locale ou l'allergie aux médicaments, la diathèse hémorragique ou l'anticoagulation et l'infection locale au site d'insertion.

Les contre-indications relatives incluent la pression intracrânienne élevée, le choc hypovolémique, certaines anomalies squelettiques et après certaines chirurgies qui entraînent des modifications anatomiques au niveau du dos.

### **1.3.5 Complications**

Les complications courantes du blocage épidural comprennent le bloc incomplet ou l'absence du bloc, l'hypotension artérielle, les nausées et les vomissements, un saignement localisé au niveau cutané ou musculaire entraînant des maux de dos à court terme, des maux de tête à cause de la perforation de la dure-mère et du prurit si les opioïdes sont utilisés. Les complications peu fréquentes incluent des dommages neurologiques dus à un traumatisme direct ou à une formation d'hématome péridural causant une atteinte ischémique de la moelle épinière, et une injection rachidienne non planifiée peut provoquer une rachianesthésie étendue.



## 1.4 Les médicaments

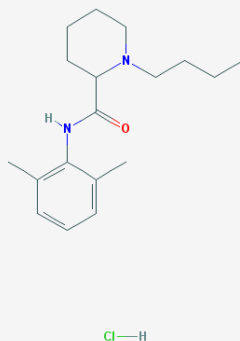
### 1.4.1 Bupivacaïne

#### 1.4.1.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation (34, 35)

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de bupivacaïne

Poids moléculaire: 288.43 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques: Poudre cristalline blanche, soluble dans l'éthanol à 95% ; soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le chloroforme ou l'acétone

#### 1.4.1.2 Pharmacologie

La bupivacaïne est un agent anesthésique local de la classe amide. Il se lie à la portion intracellulaire des canaux sodiques et bloque l'apport de sodium dans les cellules nerveuses, ce qui empêche la dépolarisation. En général, la progression du bloc de nerfs est liée au diamètre, à la myélinisation et à la vitesse de conduction des fibres nerveuses affectées. Cliniquement, l'ordre de perte de la fonction nerveuse est

le suivant : la sensibilité, la douleur, la température, la proprioception et le tonus musculaire. Les effets analgésiques de la bupivacaïne sont aussi potentiellement dus à sa liaison aux récepteurs de prostaglandine E2, sous-type EP1 (PGE2EP1), qui inhibe la production de prostaglandines, réduisant ainsi la fièvre, l'inflammation et l'hyperalgésie (34, 35).

#### 1.4.1.3 Métabolisme

Les produits anesthésiques locaux de type amide, tels que la bupivacaïne, sont métabolisés principalement dans le foie par conjugaison avec l'acide glucuronique. Le métabolite majeur de la bupivacaïne est la 2,6-pipécoloxylidine, qui est principalement catalysée via le cytochrome P450 3A4 (34, 35).

#### 1.4.1.4 Toxicité

Tableau I. Les déterminations de DL<sub>50</sub> pour la bupivacaïne sont résumées ci-dessous (34, 35).

Animal	Route	DL50 (mg/kg)	Observations
Souris	i.v.	6 – 8	A des doses intraveineuses élevées chez la souris et le rat, les symptômes de toxicité comprenaient une stimulation du système nerveux central suivie de convulsions. La stimulation centrale est suivie par la dépression. La mort est habituellement due à la dépression respiratoire ou à l'arrêt cardiaque.
Souris	s.c.	38 – 54	

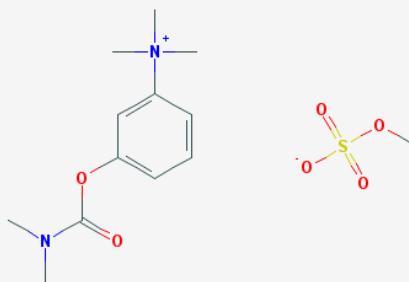
## 1.4.2 Néostigmine

### 1.4.2.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation (36, 37)

Ingrédients médicamenteux: Néostigmine sulfate de méthyle

Poids moléculaire: 334.389 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques: Poudre cristalline blanche. Le sel de néostigmine est soluble dans l'eau. Modérément soluble dans le chloroforme et l'éthanol.

### 1.4.2.2 Pharmacologie

La néostigmine est un parasymphomimétique, en particulier un inhibiteur réversible de l'enzyme acétylcholinestérase. Le médicament inhibe l'acétylcholinestérase qui est responsable de la dégradation de l'acétylcholine (ACh). Donc, après avoir inhibé l'acétylcholinestérase, plus d'acétylcholine est disponible dans la synapse. En

interférant avec la dégradation de l'acétylcholine, la néostigmine stimule indirectement les récepteurs nicotiniques et muscariniques. Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (36, 37).

L'analgésie résultant de l'administration rachidienne de néostigmine est due à l'augmentation de la concentration de l'ACh et à la liaison conséquente aux récepteurs muscariniques M1, M3, M2 et M4 et aux récepteurs nicotiniques (37). Il a été démontré que l'activation des récepteurs muscariniques de type 2 de la moelle réprimait l'entrée du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique-B (GABA-B). L'analgésie épidurale de la néostigmine semble être le résultat d'une action centrale plutôt que périphérique (38).

Un autre aspect à considérer est l'action directe possible de la néostigmine comme agoniste muscarinique, en plus de la stimulation indirecte de la libération du second messenger intracellulaire, de l'oxyde nitrique (monoxyde d'azote) et de la suppression de l'expression de c-Fos (39) .

#### **1.4.2.3 Métabolisme**

La néostigmine subit une hydrolyse par l'enzyme cholinestérase et elle est également métabolisée par des enzymes microsomaux dans le foie (36, 37).

#### **1.4.2.4 Toxicité**

Tableau II. Les déterminations DL50 de la néostigmine sont résumées ci-dessous (36, 37):

Animal	Route	DL50 (mg/kg)	Observations
Souris	i.v.	0.3	Le surdosage de néostigmine peut provoquer une crise cholinergique, qui se caractérise par une faiblesse musculaire croissante, et par l'implication des muscles de la respiration; peut entraîner la mort.
Souris	s.c.	0.54	
Souris	i.m.	0.395	

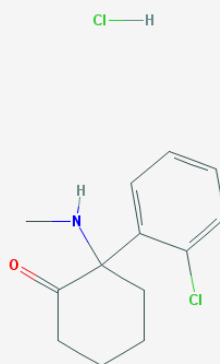
### 1.4.3 Kétamine

#### 1.4.3.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation (40, 41)

Ingrédient médicamenteux: Chlorhydrate de kétamine

Poids moléculaire: 274.19 g/mol

Formule structurale:



Propriétés physicochimiques: Poudre blanche cristalline ayant une légère odeur caractéristique. La kétamine est librement soluble

dans l'eau, l'acide chlorhydrique, le méthanol et l'éthanol. Peu soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'éther.

#### **1.4.3.2 Pharmacologie**

La kétamine est un produit anesthésique générale non-barbiturique à action rapide produisant une anesthésie par une analgésie profonde, avec des réflexes pharyngéal-laryngé normaux, un tonus musculaire squelettique normal ou légèrement augmenté, une stimulation cardiovasculaire et respiratoire et parfois une dépression respiratoire transitoire et minimale (40, 41).

La kétamine agit sur le système nerveux central (SNC) et présente des propriétés anesthésiques locales. Ses effets sont principalement médiés par un antagonisme non compétitif au niveau du pore du canal  $\text{Ca}^{2+}$  du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le bloc canal NMDA semble être le principal mécanisme de l'action anesthésique et analgésique de la kétamine (au niveau du SNC et également des récepteurs de la moelle épinière). De plus, elle réduit la libération présynaptique du glutamate. L'énantiomère S (+) présente une affinité trois à quatre fois supérieure pour le récepteur NMDA que la forme R (-) (40, 41).

D'autres mécanismes d'action de la kétamine comprennent l'interaction avec les récepteurs opioïdes, avec une préférence pour les récepteurs mu et kappa. Cette interaction avec les récepteurs opioïdes est complexe. L'affinité de la kétamine pour ces récepteurs est 10 fois inférieure à celle du canal NMDA, de plus il a été montré

chez les humains que la naloxone n'antagonise pas les effets analgésiques de la kétamine. Il existe également des preuves que la kétamine a une action antagoniste sur les récepteurs monoaminergiques, muscariniques et nicotiniques. En effet, la kétamine produit des symptômes anticholinergiques (par exemple, tachycardie et bronchodilatation). La kétamine à dose élevée présente les mêmes propriétés que les produits anesthésiques locaux. Ceux-ci peuvent être dus à la capacité d'inhiber les canaux sodiques du nerf (40, 41).

La kétamine présente des effets anti-inflammatoires, antidépresseurs et procognitifs et un effet bénéfique sur la respiration, qui peut contrer les effets secondaires tels la dépression respiratoire causée par la morphine. L'antagoniste des récepteurs NMDA agit à différents niveaux sur l'inflammation, interagissant avec le recrutement de cellules inflammatoires, la production de cytokines et la régulation des médiateurs inflammatoires (42-44). La kétamine produit également des actions antidépresseur chez le patient, et renverse les déficits dans le nombre de synapses et le comportement résultant de l'exposition au stress chronique. Ces effets de la kétamine s'accompagnent d'une stimulation du récepteur mammifère de la rapamycine (mTOR) (45, 46).

#### **1.4.3.3 Métabolisme**

La kétamine et son métabolite primaire, la norkétamine, sont métabolisés par des enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP). Il est montré que la kétamine induit l'expression de formes multiples de P450 dans les microsomes du rat (40, 41).

#### 1.4.3.4 Toxicité

Tableau III. Les déterminations de DL50 pour la kétamine sont résumées ci-dessous (40, 41):

Animal	Route	DL50 (mg/kg)	Observations
Souris (nouveau-né)	i.p	275	La kétamine, à fortes doses, peut causer des troubles de la fonction motrice, de l'hypertension artérielle et des problèmes respiratoires potentiellement mortels.
Souris (adulte)	i.p.	224	

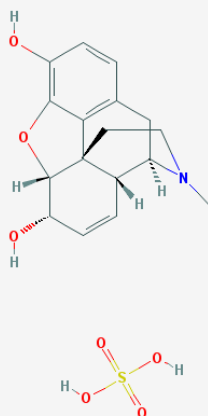
#### 1.4.4 Morphine

##### 1.4.4.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation (47, 48) :

Ingrédient médicamenteux: Sulfate de morphine

Poids moléculaire: 758.83 g/mol

Formule structurale:





Propriétés physicochimiques: Poudre blanche cristalline et inodore. Facilement soluble dans l'alcool, l'eau, le chloroforme, l'éther, le méthanol et l'acétate d'éthyle. Très soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins et alcalino-terreux fixes, légèrement soluble dans l'ammoniac et le benzène.

#### **1.4.4.2 Pharmacologie**

La morphine est un agoniste des récepteurs opioïdes qui agit en se liant aux récepteurs opioïdes. Il existe trois classes importantes de récepteurs opioïdes :

- récepteur  $\mu$  ou récepteur mu - Il existe trois sous-types  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  et  $\mu_3$ , présent dans le tronc cérébral et le thalamus. L'activation de ces récepteurs peut entraîner un soulagement de la douleur, la sédation et l'euphorie ainsi que la dépression respiratoire, la constipation et la dépendance physique.
- récepteur  $\kappa$  ou récepteur kappa - Ce récepteur est présent dans le système limbique et fait partie du cerveau antérieur appelé le diencephale, le tronc cérébral et la moelle épinière. L'activation de ce récepteur provoque le soulagement de la douleur, la sédation, la dépression respiratoire et la dépendance.
- récepteur  $\delta$  ou récepteur delta - Ce récepteur est largement distribué dans le cerveau et également présent dans la moelle épinière et le système digestif. La

stimulation de ce récepteur conduit à des effets analgésiques et antidépresseurs, mais peut également provoquer une dépression respiratoire.

La morphine agit comme un agoniste compétitif aux récepteurs opiacés dans le SNC, en particulier les récepteurs mu et dans une moindre mesure, les récepteurs kappa. L'activation du récepteur de sous-type mu-1 par l'analgésie provoque l'euphorie et la dépendance, tandis que l'activation du récepteur mu-2 est considérée comme responsable de la dépression respiratoire et de l'inhibition de la motilité intestinale. L'activation au niveau du récepteur kappa peut servir de médiateur de l'analgésie spinale. L'action analgésique de la morphine est efficace sur plusieurs sites rachidiens et supra-spinaux (47, 48).

La morphine a des propriétés hydrophiles et son action s'étendra donc plus que le fentanyl (et le sufentanil) après l'administration péridurale, en prolongeant la zone d'analgésie en dessus de la moelle épinière. Ses effets présynaptiques et postsynaptiques sont dus aux récepteurs opioïdes mu (principalement), delta et kappa liés aux protéines G. L'interaction présynaptique inhibe la libération de la substance P et du peptide liés au gène calcitonine par des interactions avec les canaux calciques dépendant du voltage de type N et d'un afflux réduit de calcium. L'activation postsynaptique des récepteurs opioïdes conduit à l'inhibition de l'adénylate-cyclase et entraîne également l'ouverture des canaux potassiques, ce qui provoque une hyperpolarisation, rendant le neurone postsynaptique moins sensible. La morphine produit une hyperalgésie par la dysrégulation de l'homéostasie Cl<sup>-</sup> dans les neurones de signalisation de la douleur dans la moelle épinière (47, 48).

#### 1.4.4.3 Métabolisme

La morphine est principalement transformée en morphine-3-glucuronide (M3G) et en morphine-6-glucuronide (M6G) dans le foie (47, 48).

#### 1.4.4.4 Toxicité

Tableau IV. Les déterminations DL50 de la morphine sont résumées ci-dessous (47, 48):

Animal	Route	DL50 (mg/kg)	Observations
Souris	p.o.	600-1270	Les principales causes de mortalité induite par la morphine chez les animaux sont associées à l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance circulatoire et les convulsions. La dépression respiratoire est la cause de mortalité chez l'humain.
Souris	i.v	221-250	
Souris	s.c.	375-506	

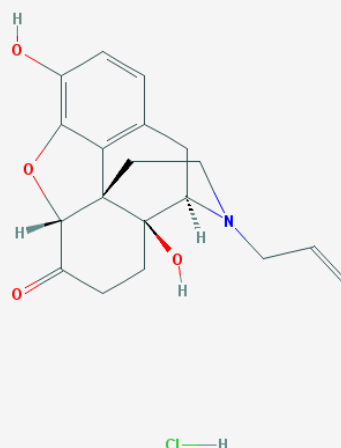
#### 1.4.5 Naloxone

##### 1.4.5.1 Propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques et formulation (49, 50) :

Ingrédient médicamenteux: Chlorhydrate de naloxone

Poids moléculaire: 327.37 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physicochimiques: Poudre blanche à blanc-cassé. Soluble dans l'eau, dans les acides dilués et dans l'alcali fort. Légèrement soluble dans l'alcool; Pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. Le pH des solutions aqueuses est acide.

#### 1.4.5.2 Pharmacologie

La naloxone HCl est un antagoniste opioïde essentiellement pur, c'est-à-dire qu'il ne possède pas de propriétés agonistiques ou d'effets similaires à la morphine comme d'autres antagonistes opioïdes. Bien que le mécanisme d'action de la naloxone ne soit pas entièrement compris, la prépondérance des preuves suggère que la naloxone antagonise les effets opioïdes en se liant aux mêmes sites récepteurs. Elle empêche ou renverse les effets des opioïdes, y compris la dépression respiratoire, la sédation et l'hypotension, par compétition directe aux sites de liaison aux récepteurs opiacés mu, kappa et sigma. La naloxone renverse les opioïdes exogènes et endogènes (endorphines, enképhalines et dynorphines) (49, 50). En dose ultra-

faible, la naloxone lie un segment pentapeptidique de la protéine d'échafaudage, la filamine A, empêchant l'activation de couplage de la protéine G par le récepteur opioïde mu (51, 52). Ce mécanisme d'action empêche la tolérance aux opiacés à la suite de la désensibilisation du système opiacé antinociceptif (53). De plus, les actions du naloxone impliquent d'autres mécanismes qui peuvent expliquer ces effets antihyperalgésiques lorsqu'ils sont co-administrés avec des opioïdes (54). Ceux-ci peuvent inclure une neurotransmission atténuée du récepteur N-méthyl-D-aspartate dans la moelle épinière, qui est liée au développement de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (55, 56). La naloxone agit sur le récepteur de Toll-like, inhibant la neuroinflammation, qui est impliquée dans l'hyperalgésie induite par les opioïdes (57, 58).

#### 1.4.5.3 Métabolisme

La naloxone est métabolisée dans le foie, principalement par la conjugaison glucuronide avec la naloxone-3-glucoronide comme un métabolite principal (49, 50).

#### 1.4.5.4 Toxicité

Tableau V. Les déterminations DL50 de la naloxone sont résumées ci-dessous (49, 50) :

Animal	Route	DL50 (mg/kg)	Observations
Souris	s.c.	260	La naloxone était deux fois plus toxique chez le nouveau-né que chez le rat âgé de six semaines.
Souris	i.v.	150	

			<p>A des doses toxiques, la naloxone produit de l'excitation, de l'hyperactivité, de la salivation, des tremblements et des convulsions tonique-cloniques.</p>
--	--	--	--

### **1.4.6 Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses entre la morphine, la bupivacaïne, la néostigmine, la kétamine et la naloxone n'ont pas été étudiées. Selon les études publiées, les mélanges de bupivacaïne, kétamine, morphine, clonidine et naloxone sont stables pendant 10 jours. Classen AM et al. ont rapporté une étude sur la stabilité du mélange de morphine, bupivacaïne et clonidine. Pendant 90 jours les médicaments contenus dans le mélange étaient stables et les concentrations initiales restaient supérieures à 96 pourcent (59). L'étude électrophysiologiques chez l'homme démontre une interaction synergique entre la morphine et la kétamine (60).

## **Chapitre 2**

### **Projet de recherche**



## **2.1 Hypothèse :**

Cet essai permettra une analyse des données afin de vérifier si le traitement de la douleur chronique par un bloc paravertébral avec un mélange de 5 médicaments (1 mg de morphine, 10 mg de kétamine, 0,5 mg de néostigmine, 2 ng de naloxone et 10 mg de bupivacaïne) est plus efficace que le traitement péri-dural aux corticoïdes et analgésiques locaux.

## **2.2 Objectifs**

L'objectif principal de ce projet de maîtrise est de comparer l'efficacité d'antalgique d'un mélange de 5 médicaments (1 mg de morphine, 10 mg de kétamine, 0,5 mg de néostigmine, 2 ng de naloxone et 10 mg de bupivacaïne) lors d'un bloc paravertébral dans le traitement de la douleur radiculopathique chronique et traitement péri-dural avec un mélange anesthésique local et corticoïde.

## **2.3 Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective.

## **2.4 Méthodologie et population de l'étude:**

Nous avons identifié deux groupes (expérimental et de contrôle) de 31 patients inscrits dans la banque de données du Registre de la douleur du Québec (61) souffrant de douleurs chroniques lombaires ou cervicales radiculaires et les patients ont été référés à la clinique de la douleur du CHUM entre 2009-2014. Tous les patients étaient âgés de 18 à 75 ans. La cause principale de la douleur était une hernie discale ou une sténose foraminale. La nature neuropathique de la douleur a été diagnostiquée sur la base de la DN4 $\geq$ 4.

## **2.5 Critères d'inclusion:**

Patients souffrant d'une douleur radiculaire chronique lombaire ou cervicale

La nature neuropathique (DN4) de la douleur est plus de 4

Tous les patients étaient âgés de 18 à 75 ans

## **2.6 Critères d'exclusion:**

Âge : moins de 18 ans ou plus de 75 ans

Femmes enceintes et mères qui allaitent

Problèmes cardiovasculaires majeurs

Antécédents de maladies psychiatriques

Antécédents de dépendance de substances illicites ou d'alcool

Antécédents de maladies neurologiques motrices ou sensorielles

Déficiência intellectuelle (troubles cognitifs)

Antécédents de cancers, d'anomalies congénitales, ou d'infections

Antécédents de chirurgie lombaire ou cervicale

Douleurs chroniques autres que douleur radiculaire chronique lombaire ou cervicale

Incapacité de communication en français ou en anglais

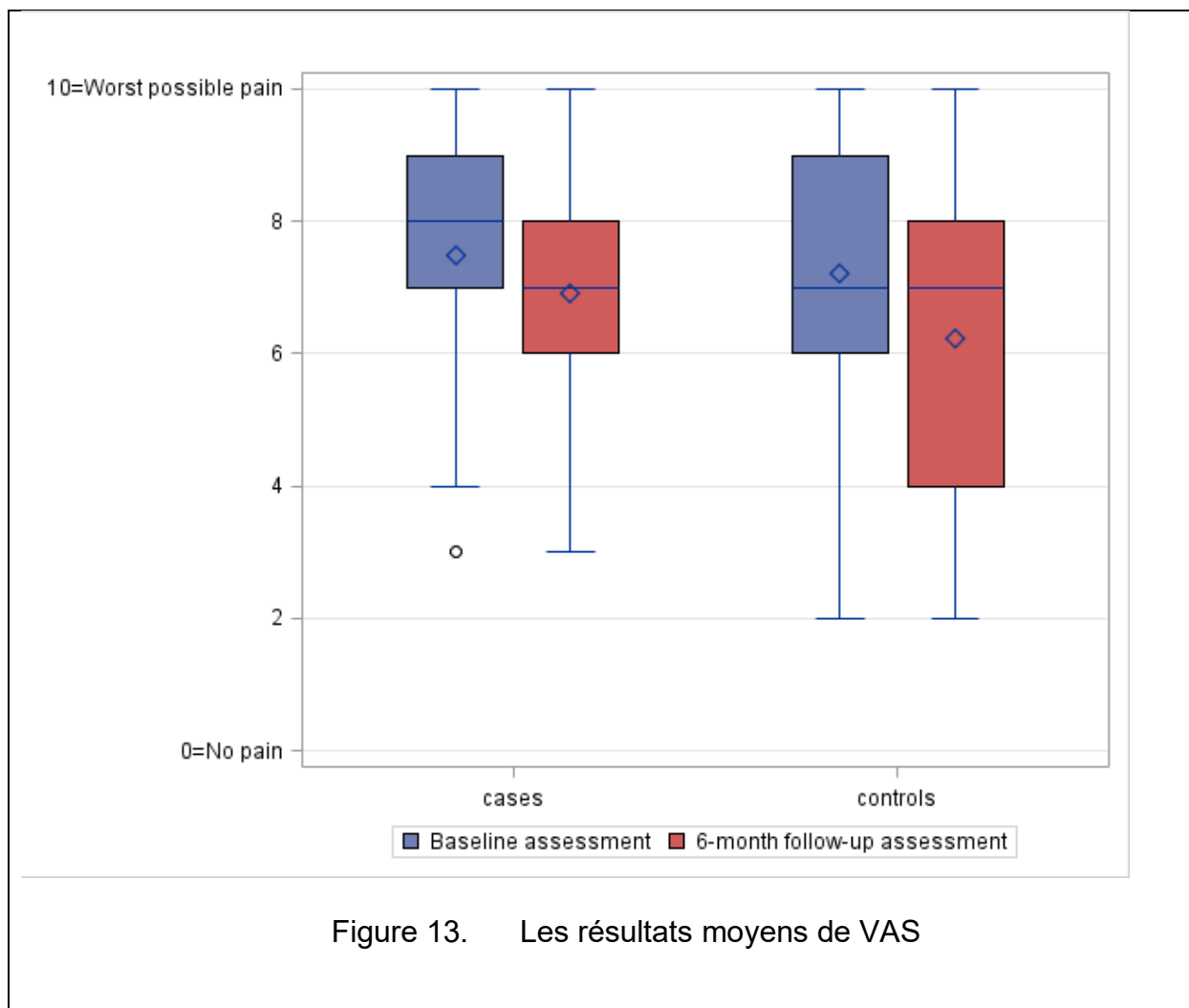
## **2.7 Protocole de recrutement et évaluation:**

Tous les patients ont été évalués juste avant d'être traités à la clinique de la douleur et six mois plus tard. Les patients n'ont reçu qu'une infiltration au cours des six mois suivant la visite initiale. Les données ont été recueillies via les formulaires validés remplis par les patients et / ou par une infirmière de recherche. L'intensité de la douleur a été évaluée à la première visite et au cours des six mois de suivi à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS-11). Brief Pain Inventory (BPI), Pain Catastrophizing Scale (PCS) et Le SF-12 (Medical Outcome Study Short Form-Questionnaire en 12 items- auto-évaluation de la qualité de vie) ont été comparés chez les deux groupes. La satisfaction globale dans le soulagement de la douleur en six mois a été évaluée avec une échelle de 1 (très insatisfait) à 6 (très satisfait). (Logiciel d'analyse statistique SAS version 9.3). Des images radiologiques ont été vérifiées sur les variations anatomiques possibles (comme lombo-sacralisation de S1 ou sacralisation de L5).

En utilisant un transducteur convexe à large spectre (C1-5-D, LOGIQ e, GE Healthcare, Milwaukee, WI) le groupe de cas a reçu une injection rétrolaminaire guidée par échographie avec 7 ml du mélange de 1 mg de morphine, 10 mg de kétamine, 0,5 mg de néostigmine, 2 ng de naloxone et 10 mg de bupivacaïne. Les lamelles vertébrales sont identifiées par imagerie échographique dans un plan sagittal paramédian en visualisant séquentiellement les apophyses transversales et les lames correspondantes. Après avoir gelé la peau avec de la lidocaïne 2%, l'aiguille de blocage (aiguille rachidienne BD Quincke 25 G) est guidée afin de buter contre la lame et l'injection du mélange est visualisée en imagerie. L'injection a été faite au niveau de la lame adjacente à la racine qui correspond cliniquement et radiologiquement à la douleur radiculaire. Les patients du groupe de contrôle, qui avaient le même sexe, âge et au score de la sous-échelle de DN4 à la ligne de base, comprenant 31 patients comparable au point de vu pathologie, douleur et période de traitement ([Annexe I](#)) ont été traités par infiltration périodurale (inter-apophysaire, inter laminaire ou foraminale) sous contrôle fluoroscopique.

## **2.8 Résultats:**

Les résultats moyens de VAS pour les sept derniers jours précédant la première visite étaient de 7,5 (écart type = 1,7) et de 7,2 (écart type = 1,9) respectivement dans le groupe expérimental et le groupe de contrôle respectivement ([Annexe I](#)). À la visite de suivi de 6 mois, ces résultats étaient respectivement de 6,9 (écart-type=1,9) et de 6,2 (écart-type= 2,4) (Figure-14). Aucun changement significatif n'a été noté dans les résultats de VAS à la visite de 6 mois des deux groupes.



La satisfaction globale de soulagement de la douleur en six mois était de 3,8 (écart-type=1,8) et de 4,5 (écart-type=1,5) dans le groupe expérimental et le groupe de contrôle respectivement (Figure-15). Il n'y a pas de différence significative dans les résultats de satisfaction entre les deux groupes.

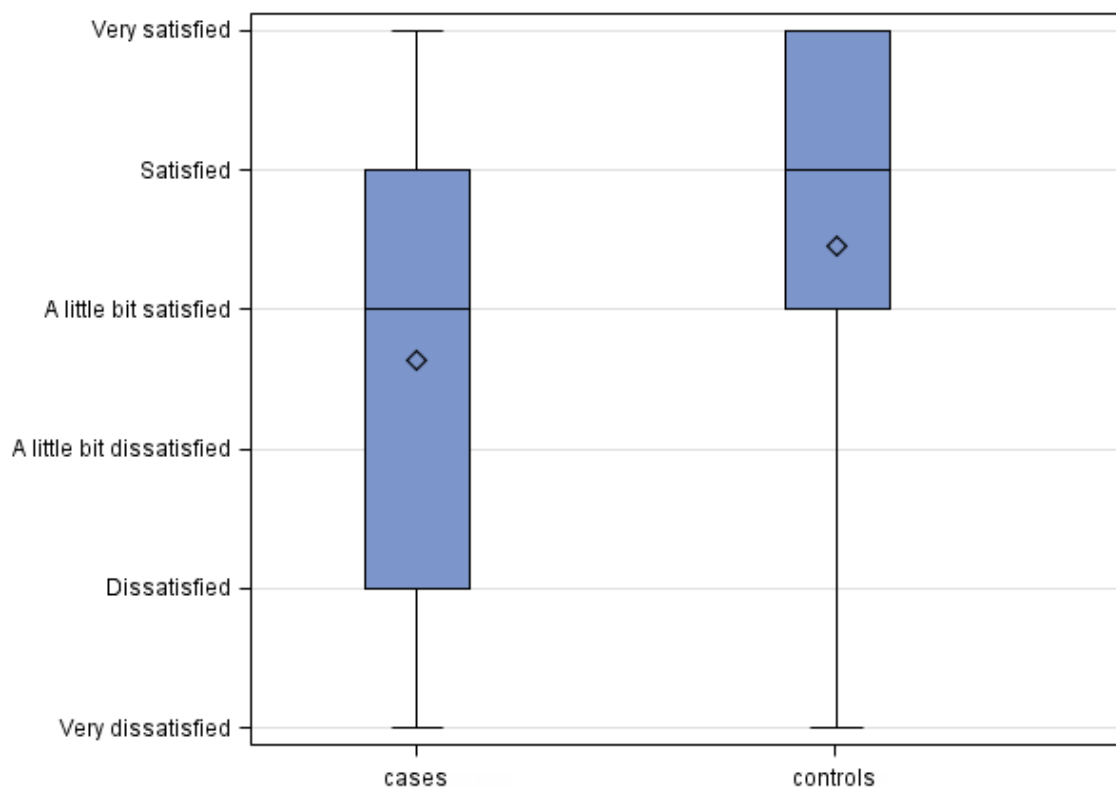


Figure 14. La satisfaction globale après six mois

## **Chapitre 3**

### **Discussion et conclusion**

### 3.1 Discussion

La douleur chronique modérée à sévère est une pathologie dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Elle frappe environ 20% de la population de 18 ans et plus au Canada (62-64), aux États-Unis (65) et en Europe (66). La prévalence augmente avec l'âge (65); chez les personnes du troisième âge, elle touche plus de 40% de la population (63, 67-69), les empêchant ainsi de fonctionner normalement <sup>2</sup>. Selon l'étude de Henschke et al (70), le coût annuel pour traiter la douleur dorsale dépasse 100 billions de dollars aux USA. Parmi les patients qui développent des douleurs lombaires, environ 30% développeraient soit une douleur chronique, soit des récurrences fréquentes (71-73). La douleur cervicale est moins bien évaluée, mais elle a des conséquences similaires. Près de deux tiers des patients qui éprouvent un épisode significatif de douleur au cou auront une prévalence annuelle de douleur chronique autour de 30 pour cent (74, 75).

L'ESI est considérée comme la procédure la plus fréquemment effectuée dans les cliniques antidouleurs aux États-Unis. Selon certaines estimations, la pratique de cette technique a doublé entre 2000 et 2008. Bien qu'elles aient été utilisées historiquement pour le traitement de la douleur spinale de tout type, son utilisation pour la douleur neuropathique est plus efficace. Pourtant, il subsiste une énorme controverse quant à l'efficacité à court et à long terme, et, plus récemment, la sécurité de ce traitement a été mise en doute (4, 5, 76).



De plus, certaines études mettent en évidence certains effets et/ou complications liés à l'utilisation de l'ESI. Even et al. ont noté une augmentation significative de la glycémie chez 30 patients diabétiques après l'ESI (une augmentation moyenne de  $125,96 \pm 100,97$  mg dL<sup>-1</sup> de la glycémie après injection)(77). Wars et al. ont examiné 10 patients atteints de sciatalgies qui ont subi une injection périurale caudale de 80 mg de triamcinolone (78). Un test de tolérance à l'insuline à action rapide a été réalisé une fois avant et deux fois (après 24 h et une semaine) après l'injection. Le glucose à jeûne, l'insuline et le cortisol ont également été évalués. Ils ont observé une suppression puissante de l'activité de l'insuline, mais elle est revenue à la valeur de prétraitement en une semaine. La relation entre les IES, la densité minérale osseuse (DMO) et la fracture vertébrale reste à déterminer. Yi et al. ont établi une relation entre les ESI, la DMO et la fracture vertébrale chez 352 femmes ménopausées souffrant de lombalgie (79). D'autres études ont montré que les patients traités par un traitement à haute dose de glucocorticoïdes courent un risque de baisse de la DMO (80-82). Younes et al. ont surveillé la pression artérielle et ont rapporté une augmentation significative par rapport à la ligne de base, bien qu'elle ait retrouvé les valeurs de référence lors de la troisième visite post-traitement (jour 21) (83). Une augmentation transitoire de la pression artérielle systolique moyenne de 5 mm Hg est revenue à la ligne de base trois semaines après l'injection. En revanche, la dexaméthasone n'a entraîné aucune différence de pression artérielle une semaine après une injection de corticostéroïde périurale (84). Une seule injection périurale de 15 mg d'acétate de dexaméthasone a été associée à la suppression transitoire de la fonction des glandes surrénales (84). L'ESI hebdomadaire sur une période de trois

semaines a provoqué une suppression aiguë et chronique de l'axe HPA, avec une suppression médiane de moins d'un mois (85). La perte de vision à la suite des injections épidurales a été décrite en raison de la nécrose, de l'hémorragie rétinienne et de la chorioretinopathie centrale (86-91).

Carette et al. ont rapporté que les injections épidurales de méthylprednisolone, par rapport aux injections salines, ont permis une amélioration légère à modérée de la douleur dans les jambes et des déficits sensoriels et ont réduit le besoin d'analgésiques. Cependant, les injections n'ont eu aucun effet sur le fonctionnement ou la nécessité d'une chirurgie ultérieure (92).

Les mécanismes par lesquels les stéroïdes exercent leurs effets analgésiques ont fait l'objet de débats. L'inhibition de la phospholipase A2 en tant que médiateur inflammatoire par elle-même (93-95) et comme facteur limitant la vitesse dans la production d'éicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et leucotriènes) pourrait être le mécanisme d'action. Les stéroïdes peuvent inhiber la douleur par leur capacité à supprimer les décharges ectopiques des fibres nerveuses blessées (96) et diminuer la conduction dans les fibres C amyéliniques normales. A part des effets directs stéroïdiens, il augmente les effets des anesthésiques locaux; le débit sanguin dans les nerfs ischémiques (97) et la suppression des activités ectopiques des neurones blessés. Les stéroïdes ralentissent ou arrêtent la transmission nociceptive (98).

D'un autre point de vue, les produits anesthésiques locaux sont principalement caractérisés par leur capacité à bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants. En plus du blocage des canaux sodiques, les anesthésiques locaux interagissent également avec les différentes structures et les mécanismes cibles alternatives, par exemple, les canaux de sodium résistant à la tétrodoxine, les canaux potassiques, les canaux calciques des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et les récepteurs couplés à la protéine G (99, 100). À part du blocage de la transmission neurale, la bupivacaïne aurait probablement des effets analgésiques dans la douleur chronique via les autres récepteurs et mécanismes. L'effet de lavage du volume injecté pourrait être considéré comme un des autres mécanismes. Les anesthésiques locaux modulent les récepteurs NMDA, ce qui pourrait contribuer à l'analgésie puisque le récepteur NMDA est impliqué dans la médiation du message nociceptif et la plasticité dans la moelle épinière et des systèmes nerveux périphériques (101). La bupivacaïne, un anesthésique local de type amide, peut agir à la fois de manière compétitive et non compétitive au moins sur le site de glycine tout en agissant de manière non compétitive sur le site de NMDA. Il semble que la bupivacaïne puisse agir à deux sites différents dans le récepteur NMDA. L'un est sur le site lié à la glycine et l'autre est un site d'action différant de celui de la glycine et du NMDA. (102). La bupivacaïne bloque les courants induits par le récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) d'une manière non-concurrentiel et concurrentiel. Ce blocage est dose-dépendant (103).

La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes  $\mu$ , mais à faible dose ou ultra-faible dose, elle aide à contrôler la douleur et empêche l'hyperalgésie (104). Une revue de la littérature suggère que dans certaines conditions, les antagonistes opioïdes à faibles doses (seuls ou en association avec des opioïdes) peuvent produire une réponse antinociceptive et analgésique (105, 106). Ils ont été utilisés avec succès dans la maladie de Crohn et le syndrome du côlon irritable pour contrôler l'inflammation et la douleur associée à la maladie (107-111). Les mécanismes d'action possibles pourraient être la régulation positive des récepteurs opioïdes, l'augmentation des taux d'opioïdes endogènes, la diminution du couplage des récepteurs opioïdes aux protéines G stimulatrices (médiée par le filamine A) et l'inhibition de l'activation des cellules gliales induite par les agonistes opioïdes (106). Dans une étude sur un modèle animal, la naloxone à dose ultra-faible a amélioré les effets antihyperalgésiques et antiallodyniques de la morphine chez les rats, en réduisant le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'expression du récepteur du facteur de nécrose tumorale et des acides aminés excitateurs (EAA) tels que le glutamate et l'aspartate dans la corne dorsale rachidienne (112). Mattioli et al. ont démontré que la co-administration de la morphine avec la naltrexone à très faible dose atténue la gliose chez le rat, ainsi que démontré par une atténuation de l'augmentation des protéines gliales GFAP et CD3 / CD11B, une augmentation du volume des cellules d'astrocytes et une prolifération des astrocytes. (58). La naloxone intrathécale seule ou en association avec des opioïdes pourrait avoir un effet analgésique, comme le montrent les modèles animaux (113). Dans un rapport de cas, l'ajout de 50 ng / jour de naloxone à la perfusion de morphine IT a

considérablement amélioré l'effet analgésique de la morphine sans effets secondaires apparents pendant plus de trois ans. Ces mécanismes peuvent expliquer en partie le rôle analgésique de la naloxone dans le mélange. Le mécanisme logique de la dose et de la concentration de naloxone / morphine a été basée sur des études sur des animaux et un rapport de cas dans lequel des données sur la concentration de 1/110 de naloxone / morphine efficace pour contrôler la douleur pendant trois ans ont été présentées (114). De plus, certaines études montrent que la naloxone fournit une protection neurale contre les situations ischémiques. La naloxone présente une neuroprotection en présence d'un AVC ischémique par un effet anti-inflammatoire. Elle atténue la neurotoxicité induite par l' $H_2O_2$  et la déficience en protéine de « Survival of motor neuron » (SMN) (115).

En raison de doses très faibles des médicaments (en particulier la dose ultra-faible de naloxone), l'absorption et les effets systémiques ne pourraient pas être un facteur important à long terme dans l'effet analgésique du mélange.

La kétamine est un anesthésique intraveineux qui a un effet analgésique et anti-hyperalgésique en doses sous-anesthésiques. Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans la moelle épinière jouent un rôle important dans la plasticité synaptique, comme la sensibilisation centrale, après des stimuli nociceptifs (102, 116) et des effets anti-allodyniques en supprimant la transduction du signal médiée par un récepteur TLR ("Toll-like receptor") (117). Kock et al. ont évalué l'effet de la kétamine sur le processus inflammatoire. Ils ont conclu que la kétamine est un immunomodulateur qui empêche l'exacerbation et l'extension de l'inflammation locale sans émousser le

processus local et retarder la résolution inflammatoire (118). La kétamine possède d'autres actions qui augmentent ses propriétés analgésiques. Celles-ci comprennent le blocage des récepteurs du glutamate non-NMDA et des récepteurs cholinergiques muscariniques, ce qui facilite la signalisation des récepteurs du GABA-A ayant une faible liaison aux récepteurs opioïdes et possédant des effets anesthésiques locaux ainsi que des propriétés neurorégénérateurs, La kétamine possède une pléthore d'autres actions qui augmentent ses propriétés analgésiques (119). D'une part, elle présente un effet anti-inflammatoire (44), procognitif (118, 120), antidépresseur (121), et un effet bénéfique sur la respiration et peut ainsi diminuer les effets secondaires de la morphine (122, 123). D'autre part, les effets bénéfiques de la kétamine dans le processus inflammatoire et les résultats post-opératoires ne doivent pas être négligés. Dans une étude récente, une perfusion péridurale de doses sous - anesthésiques de S (+) - kétamine pendant la chirurgie thoracique procure une meilleure analgésie postopératoire que la ropivacaïne épidurale (124).

La néostigmine a été introduite en 1931. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration du neurotransmetteur acétylcholine. Cependant, en raison de son caractère hydrophile (présence d'ammoniac quaternaire fonctionnel), elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. En 1933, Pellandra a rapporté que l'administration intraveineuse du physostigmine (un médicament anticholinestérase) produisait une analgésie chez l'homme. La néostigmine a été essayée par voie intrathécale, péridurale, intra-articulaire et intraveineuse pour contrôler la douleur (125).

L'analgésie résultant de l'administration spinale de néostigmine peut être due à la concentration augmentée d'acétylcholine et à la liaison consécutive à des récepteurs muscariniques et nicotiniques. L'analgésie péridurale de la néostigmine semble être le résultat d'une action centrale plutôt que périphérique (126, 127). Dans l'étude de Lauretti GR et al. chez des patients opérés, la néostigmine péridurale a entraîné une analgésie après l'administration d'une dose dix fois plus faible (1 µg / kg) par rapport à l'administration intra-articulaire du médicament au genou. Donc, cette étude a suggéré un effet central de la néostigmine après une infiltration péridurale (127). L'activation du récepteur de l'acétylcholine aux nerfs périphériques est associée à l'analgésie et la néostigmine intra-articulaire semble soulager la douleur après arthroscopie du genou. Concernant tous ces mécanismes, on pourrait formuler l'hypothèse que la néostigmine dans le mélange pourrait provoquer des effets analgésiques en se répandant sur la racine dorsale et probablement dans l'espace péridural (128).

Il y a un intérêt croissant de la part de la communauté médicale de trouver une autre approche pour traiter la douleur dorsale. Tout d'abord, l'espace paravertébral rétrolaminaire pourrait être considéré comme un autre site d'injection. La technique de blocage paravertébral du nerf thoracique (TPV) a été décrite pour la première fois, il y a plus d'un siècle et réintroduite dans la pratique clinique par Eason et Wyatt en 1978. Récemment, il existe de nombreux rapports utilisant un bloc paravertébral guidé par ultrasons. Il est intéressant de noter que certains auteurs ont utilisé la technique du rétrolaminaire guidé par ultrasons pour infiltrer ou pour placer un

cathéter (129). Le concept selon lequel l'anesthésique local peut pénétrer l'espace paravertébral à partir d'une injection rétrolaminaire remet en cause l'enseignement classique selon lequel l'espace paravertébral est défini ultérieurement comme un espace clos par le ligament costo-transversaire. Il est possible que l'anesthésique local s'écoule par l'ouverture médiane du ligament costo-transversaire supérieur où le rameau dorsal du nerf spinal sort par la suite pour innerver les muscles paradorsaux. Il est également possible que le fluide traverse antérieurement les tissus plus lâches jusqu'à latéralement aux facettes. Le même concept pourrait être considéré comme explication de la diffusion de la solution aux racines nerveuses dans l'espace rétrolaminaire par l'IPVR lombaire et cervical. Par ailleurs, la limite de l'espace TPV en direction caudale fait l'objet de débats. Bien que certaines études de cadavres aient montré que l'extrémité caudale de l'espace T12 TPV est effectivement scellée par l'origine du muscle psoas majeur, d'autres études ont observé la communication entre l'espace paravertébral thoracique et lombaire (130).

La faisabilité de l'échographie lombaire a été étudiée par Darrieutort-Laffite et al. Dans la colonne cervicale, Saranteas et coll. ont examiné l'anatomie ultrasonore de l'espace paravertébral cervical chez 20 volontaires (131). Ils ont constaté une excellente visualisation des apophyses transversales C3, C4, C5, C6 et C7 dans tous les cas. Aussi, les racines nerveuses C5, C6 et C7 ont été très bien identifiées. Dans la présente étude, tous les patients ont reçu une infiltration paravertébrale cervicale entre C5 et C7. Le mélange de médicaments est composé de morphine, kétamine, néostigmine, naloxone et bupivacaïne.



En cas de douleur aiguë et chronique, la morphine ou ses dérivés sont largement utilisés. Ses effets présynaptiques et postsynaptiques sont principalement dus aux récepteurs opioïdes mu, delta et kappa liés aux protéines G. L'interaction présynaptique inhibe la libération de la substance-P et du peptide lié au gène de la calcitonine au moyen de l'interaction avec des canaux calciques voltage-dépendants de type N et d'un afflux réduit de calcium. L'activation postsynaptique des récepteurs opioïdes conduit à l'inhibition de l'adénylate cyclase et conduit également à l'ouverture des canaux potassiques, ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane, rendant le neurone postsynaptique moins sensible. Les récepteurs opioïdes sont trouvés aux neurones centraux et périphériques et au niveau des cellules neuroendocrines (hypophysaires, surrénales), immunitaires et ectodermiques (132). Ainsi, la morphine, qui est utilisée dans le groupe expérimental, pourrait entraîner des effets analgésiques en pénétrant dans l'espace péri-dural et en agissant centralement et / ou périphériquement via un effet anti-inflammatoire et analgésique sur les nerfs périphériques dans la région foraminale.

Selon cette étude, la douleur est relativement élevée dans les deux groupes après six mois. Le résultat a été évalué une seule fois par contact téléphonique après six mois à la clinique de la douleur. Il montre la douleur moyenne au cours des 7 derniers jours précédant le contact téléphonique, mais il ne montre pas l'intensité de la douleur pendant les jours suivant l'injection. La satisfaction globale du soulagement de la douleur est relativement élevée dans les deux groupes. Les deux techniques (l'IPVR rétro-laminaire ou l'infiltration péri-durale stéroïdienne), après six mois, ont eu un

impact positif sur la diminution de l'intensité de la douleur. Fait intéressant, il n'y a pas de différence significative dans les résultats des deux groupes pour cette étude. De plus, il existe d'autres limites dans cette étude: l'hétérogénéité des patients, la nature multicentrique de l'étude, l'exécution d'une seule infiltration pendant six mois, l'absence d'information sur le soulagement de la douleur dans les jours suivants l'infiltration, etc.

### **3.2 Conclusion**

Pour avoir un meilleur jugement sur le résultat des patients avec IPVR rétrolaminaire par l'usage de ce nouveau mélange, des études cliniques et des essais randomisés impliquant un plus grand nombre de patients pourrait être fait. Un mélange composé de deux ou trois médicaments au lieu de cinq dans le cadre de l'étude en cours pourrait permettre d'évaluer l'impact sur la douleur et la qualité de vie. Il pourrait être suggéré de favoriser des traitements plus fréquents pendant l'étude. Toutefois, en ce qui concerne l'avertissement de la FDA sur ESI et le débat sur cette technique, trouver des nouvelles approches et des médicaments pour le traitement des douleurs radiculaires rachidiennes serait un grand défi pour l'avenir. Cette étude montre la possibilité d'utiliser des médicaments autres que les stéroïdes dans les interventions périrachidiennes.

# Bibliographie

1. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(3):175-200.
2. Manchikanti L, Pampati V, Falco FJ, Hirsch JA. Growth of spinal interventional pain management techniques: analysis of utilization trends and Medicare expenditures 2000 to 2008. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(2):157-68.
3. Crow WT, Willis DR. Estimating cost of care for patients with acute low back pain: a retrospective review of patient records. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(4):229-33.
4. US Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. FDA drug safety communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain. In: FDA, editor. 4-23-2014 ed2014.
5. Manchikanti L, Candido KD, Singh V, Gharibo CG, Boswell MV, Benyamin RM, et al. Epidural steroid warning controversy still dogging FDA. *Pain Physician*. 2014;17(4):E451-74.
6. Benoist M, Boulu P, Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J*. 2012;21(2):204-13.
7. Bicket MC, Gupta A, Brown CHt, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the "control" injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(4):907-31.
8. Richardson J. Fin-de-siecle renaissance of paravertebral analgesia. *Pain Reviews*. 1997;4(3):13.
9. Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology*. 2001;95(3):771-80.
10. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block-a reappraisal. *Anaesthesia*. 1979;34(7):638-42.
11. Richardson J, Lonnqvist PA, Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br J Anaesth*. 2011;106(2):164-71.
12. Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2010;105(6):842-52.
13. Kittredge RD. Computed tomographic evaluation of the thoracic prevertebral and paravertebral spaces. *J Comput Tomogr*. 1983;7(3):239-50.
14. Ho MKKAM-H. Thoracic & Lumbar Paravertebral Block. In: Hadzic A, editor. *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 1 ed. New York: McGraw-Hill; 2007 p. 1259
15. Tighe SQ. Paravertebral block. *Anaesthesia*. 2002;57(5):511-2; author reply 2.
16. Boezaart AP, Lucas SD, Elliott CE. Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):637-43.
17. Boezaart AP, Raw RM. Continuous thoracic paravertebral block for major breast surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(5):470-6.
18. Thoracic Paravertebral Block: The New York School of Regional Anesthesia; 2017 [updated 05/09/2013; cited 2017 2017-01-16]. Available from:

<http://www.nysora.com/techniques/neuraxial-and-perineuraxial-techniques/landmark-based/3077-thoracic-paravertebral-block.html>.

19. Tenicela R, Pollan SB. Paravertebral-peridural block technique: a unilateral thoracic block. *Clin J Pain*. 1990;6(3):227-34.
20. Antoine Micheau DH. Schémas anatomiques du rachis et du dos: American College of Radiology; 2009 [updated 09 septembre 2009]. Available from: <https://www.imaio.com/fr/e-Anatomy/Rachis-et-Moelle/Rachis-Schemas>.
21. Naja Z, Lonnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia*. 2001;56(12):1184-8.
22. Murouchi T, Yamakage M. Retrolaminar block: analgesic efficacy and safety evaluation. *J Anesth*. 2016;30(6):1003-7.
23. Voscopoulos C, Palaniappan D, Zeballos J, Ko H, Janfaza D, Vlassakov K. The ultrasound-guided retrolaminar block. *Can J Anaesth*. 2013;60(9):888-95.
24. Yoshida H, Yaguchi S, Chiba N, Kitayama M, Hanada H. Ultrasound-guided lumbar retrolaminar block for acute lumbar trauma. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(4):528-9.
25. Zeballos JL, Voscopoulos C, Kapottos M, Janfaza D, Vlassakov K. Ultrasound-guided retrolaminar paravertebral block. *Anaesthesia*. 2013;68(6):649-51.
26. Lang SA. The use of a nerve stimulator for thoracic paravertebral block. *Anesthesiology*. 2002;97(2):521; author reply -2.
27. SC OR, Donnell BO, Cuffe T, Harmon DC, Fraher JP, Shorten G. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. *Anesth Analg*. 2010;110(1):248-51.
28. Renes SH, Bruhn J, Gielen MJ, Scheffer GJ, van Geffen GJ. In-plane ultrasound-guided thoracic paravertebral block: a preliminary report of 36 cases with radiologic confirmation of catheter position. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):212-6.
29. Catherine Vandepitte TSP, and Philippe E. Gautier. Thoracic Paravertebral Block: The New York School of Regional Anesthesia; 2013 Available from: <http://www.nysora.com/techniques/neuraxial-and-perineuraxial-techniques/ultrasound-guided/3277-thoracic-paravertebral-block.html>.
30. Marhofer P, Kettner SC, Hajbok L, Dubsky P, Fleischmann E. Lateral ultrasound-guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique. *Br J Anaesth*. 2010;105(4):526-32.
31. Manchikanti L, Malla Y, Wargo BW, Cash KA, Pampati V, Fellows B. Complications of fluoroscopically directed facet joint nerve blocks: a prospective evaluation of 7,500 episodes with 43,000 nerve blocks. *Pain Physician*. 2012;15(2):E143-50.
32. Chandler G, Dalley G, Hemmer J, Jr., Seely T. Gray ramus communicans nerve block: novel treatment approach for painful osteoporotic vertebral compression fracture. *South Med J*. 2001;94(4):387-93.
33. Sweet S. Available from: <http://www.stephensweet.com/wp-content/uploads/2015/06/SpinalChord%C2%A9Sweet-600x600.jpg>.
34. Bupivacaine [cited 2017]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00297>.
35. Bupivacaine: National Center for Biotechnology Information; [cited 2017 Jan. 02, 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2474>
36. Neostigmine: Wishart Research Group; 2017. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01400>.

37. Neostigmine Methyl Sulfate: National Center for Biotechnology Information; 2017 [cited 2017 Jan. 10, 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5824>.
38. Li DP, Chen SR, Pan YZ, Levey AI, Pan HL. Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. *J Physiol*. 2002;543(Pt 3):807-18.
39. Choi EK, Rhee YH, Park HJ, Ahn SD, Shin KH, Park KK. Effect of protein kinase C inhibitor (PKCI) on radiation sensitivity and c-fos transcription. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(2):397-405.
40. Ketamine: National Center for Biotechnology Information; 2017 [cited 2017 Jan. 02, 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821>.
41. Ketamine: Wishart Research Group; 2017. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01221>.
42. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2011;62(1):47-58.
43. Gurfinkel R, Czeiger D, Douvdevani A, Shapira Y, Artru AA, Sufaro Y, et al. Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats. *Anesth Analg*. 2006;103(2):396-402, table of contents.
44. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115(4):934-43.
45. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*. 1996;77(4):441-4.
46. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1134-42.
47. Morphine: Wishart Research Group; [cited 2017]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00295>.
48. MORPHINE SULFATE: National Center for Biotechnology Information; 217 [ Jan. 02, 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5464280>
49. Naloxone: Wishart Research Group; 2017 [cited 2017]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01183>.
50. Naloxone Hydrochloride: National Center for Biotechnology Information; 2017 [cited 2017 Jan. 02, 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5464092>.
51. Wang HY, Burns LH. Naloxone's pentapeptide binding site on filamin A blocks Mu opioid receptor-Gs coupling and CREB activation of acute morphine. *PLoS One*. 2009;4(1):e4282.
52. Wang HY, Frankfurt M, Burns LH. High-affinity naloxone binding to filamin a prevents mu opioid receptor-Gs coupling underlying opioid tolerance and dependence. *PLoS One*. 2008;3(2):e1554.
53. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300(2):588-96.
54. Lin SL, Tsai RY, Shen CH, Lin FH, Wang JJ, Hsin ST, et al. Co-administration of ultra-low dose naloxone attenuates morphine tolerance in rats via attenuation of NMDA

receptor neurotransmission and suppression of neuroinflammation in the spinal cords. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;96(2):236-45.

55. Guntz E, Dumont H, Roussel C, Gall D, Dufrasne F, Cuvelier L, et al. Effects of remifentanyl on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1235-41.

56. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology.* 2008;109(2):308-17.

57. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:98-111.

58. Mattioli TA, Milne B, Cahill CM. Ultra-low dose naltrexone attenuates chronic morphine-induced gliosis in rats. *Mol Pain.* 2010;6:22.

59. Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulfate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(6):603-11.

60. Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain.* 2002;98(1-2):47-57.

61. Le Registre Québec Douleur Available from: <https://quebecpainregistry.com/fr/propos>.

62. Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag.* 2011;16(6):445-50.

63. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag.* 2002;7(4):179-84.

64. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1253-63.

65. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain.* 2010;11(11):1230-9.

66. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.

67. Gilmour H, Park J. Dependency, chronic conditions and pain in seniors. *Health Rep.* 2006;16 Suppl:21-31.

68. McCarthy LH, Bigal ME, Katz M, Derby C, Lipton RB. Chronic pain and obesity in elderly people: results from the Einstein aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):115-9.

69. Zanolchi M, Maero B, Nicola E, Martinelli E, Luppino A, Gonella M, et al. Chronic pain in a sample of nursing home residents: prevalence, characteristics, influence on quality of life (QoL). *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(1):121-8.

70. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):139-47.

71. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769-81.

72. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation.* 2014;17 Suppl 2:3-10.

73. Stanton TR, Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Latimer J, McAuley JH. After an episode of acute low back pain, recurrence is unpredictable and not as common as previously thought. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):2923-8.
74. Ghaffari M, Alipour A, Farshad AA, Yensen I, Vingard E. Incidence and recurrence of disabling low back pain and neck-shoulder pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):2500-6.
75. Cote P, van der Velde G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Holm LW, et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S60-74.
76. Bellini M, Barbieri M. Systemic effects of epidural steroid injections. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013;45(2):93-8.
77. Even JL, Crosby CG, Song Y, McGirt MJ, Devin CJ. Effects of epidural steroid injections on blood glucose levels in patients with diabetes mellitus. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(1):E46-50.
78. Ward A, Watson J, Wood P, Dunne C, Kerr D. Glucocorticoid epidural for sciatica: metabolic and endocrine sequelae. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):68-71.
79. Yi Y, Hwang B, Son H, Cheong I. Low bone mineral density, but not epidural steroid injection, is associated with fracture in postmenopausal women with low back pain. *Pain Physician*. 2012;15(6):441-9.
80. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777-87.
81. Banji D, Banji OJ, Chiluka VL, Abbagoni S. Role of *Triticum aestivum* aqueous extract in glucocorticoid induced osteoporosis in rats. *Indian J Exp Biol*. 2014;52(2):153-8.
82. Bouvard B, Audran M, Legrand E, Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):1089-92.
83. Younes M, Neffati F, Touzi M, Hassen-Zrour S, Fendri Y, Bejia I, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74(5):472-6.
84. Maillefert JF, Aho S, Huguenin MC, Chatard C, Peere T, Marquignon MF, et al. Systemic effects of epidural dexamethasone injections. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62(6):429-32.
85. Kay J, Findling JW, Raff H. Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. *Anesth Analg*. 1994;79(3):501-5.
86. Pizzimenti JJ, Daniel KP. Central serous chorioretinopathy after epidural steroid injection. *Pharmacotherapy*. 2005;25(8):1141-6.
87. Kushner FH, Olson JC. Retinal hemorrhage as a consequence of epidural steroid injection. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):309-13.
88. Kao LY. Bilateral serous retinal detachment resembling central serous chorioretinopathy following epidural steroid injection. *Retina*. 1998;18(5):479-81.
89. Iida T, Spaide RF, Negrao SG, Carvalho CA, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):423-5.
90. Defalque RJ, McDanal JT. Retinal hemorrhage as a consequence of epidural steroid injection. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):361-2.
91. Browning DJ. Acute retinal necrosis following epidural steroid injections. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):192-4.

92. Carette S, Leclaire R, Marcoux S, Morin F, Blaise GA, St-Pierre A, et al. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1634-40.
93. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
94. Tolle TR, Berthele A, Zieglgansberger W, Seeburg PH, Wisden W. The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. *J Neurosci*. 1993;13(12):5009-28.
95. Saal JS. The role of inflammation in lumbar pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(16):1821-7.
96. Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain*. 1985;22(2):127-37.
97. Kobayashi S, Takeno K, Yayama T, Awara K, Miyazaki T, Guerrero A, et al. Pathomechanisms of sciatica in lumbar disc herniation: effect of periradicular adhesive tissue on electrophysiological values by an intraoperative straight leg raising test. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(22):2004-14.
98. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*. 1992;48(2):261-8.
99. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575-85.
100. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006;53(3):98-108; quiz 9-10.
101. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):7-61.
102. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Br J Pharmacol*. 2003;138(5):876-82.
103. Ueta K, Suzuki T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anesthetics have different mechanisms and sites of action at recombinant 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Reg Anesth Pain Med*. 2007;32(6):462-70.
104. Aguado D, Abreu M, Benito J, Garcia-Fernandez J, Gomez de Segura IA. Effects of naloxone on opioid-induced hyperalgesia and tolerance to remifentanyl under sevoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*. 2013;118(5):1160-9.
105. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 Suppl):S3-13.
106. Taylor R, Jr., Pergolizzi JV, Jr., Porreca F, Raffa RB. Opioid antagonists for pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(4):517-25.
107. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2088-97.
108. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006332.
109. Smith JP, Stock H, Bingaman S, Mauger D, Rogosnitzky M, Zagon IS. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):820-8.



110. McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2008;9(6):634-59.
111. Camilleri M. Treating irritable bowel syndrome: overview, perspective and future therapies. *Br J Pharmacol.* 2004;141(8):1237-48.
112. Yang CP, Cherng CH, Wu CT, Huang HY, Tao PL, Lee SO, et al. Intrathecal ultra-low dose naloxone enhances the antihyperalgesic effects of morphine and attenuates tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor-alpha receptor 1 expression in the dorsal horn of rats with partial sciatic nerve transection. *Anesth Analg.* 2013;117(6):1493-502.
113. Lunzer MM, Yekkirala A, Hebbel RP, Portoghesi PS. Naloxone acts as a potent analgesic in transgenic mouse models of sickle cell anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(14):6061-5.
114. Hamann S, Sloan PA, Witt W. Low-dose intrathecal naloxone to enhance intrathecal morphine analgesia: a case report. *J Opioid Manag.* 2008;4(4):251-4.
115. Hsu YY, Jong YJ, Lin YT, Tseng YT, Hsu SH, Lo YC. Nanomolar naloxone attenuates neurotoxicity induced by oxidative stress and survival motor neuron protein deficiency. *Neurotox Res.* 2014;25(3):262-70.
116. Fisher K,Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(5):358-73.
117. Mei XP, Zhou Y, Wang W, Tang J, Wang W, Zhang H, et al. Ketamine depresses toll-like receptor 3 signaling in spinal microglia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosignals.* 2011;19(1):44-53.
118. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):403-10.
119. Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2007;25(4):863-82, viii.
120. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):864-72.
121. Murrough JW. Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(2):303-9.
122. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):401-6.
123. Michelet P, Guervilly C, Helaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth.* 2007;99(3):396-403.
124. Feltracco P, Barbieri S, Rizzi S, Ori C, Groppa F, De Rosa G, et al. Brief report: perioperative analgesic efficacy and plasma concentrations of S+ -ketamine in continuous epidural infusion during thoracic surgery. *Anesth Analg.* 2013;116(6):1371-5.
125. Staikou C, Paraskeva A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(1):96-112.
126. Sethi D, Wason R. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and neostigmine for upper limb surgery. *J Clin Anesth.* 2010;22(5):324-8.

127. Lauretti GR, de Oliveira R, Perez MV, Paccola CA. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth.* 2000;12(6):444-8.
128. Durate ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol.* 1990;186(2-3):289-93.
129. Juttner T, Werdehausen R, Hermanns H, Monaca E, Danzeisen O, Pannen BH, et al. The paravertebral lamina technique: a new regional anesthesia approach for breast surgery. *J Clin Anesth.* 2011;23(6):443-50.
130. Saito T, Den S, Tanuma K, Tanuma Y, Carney E, Carlsson C. Anatomical bases for paravertebral anesthetic block: fluid communication between the thoracic and lumbar paravertebral regions. *Surg Radiol Anat.* 1999;21(6):359-63.
131. Saranteas T, Paraskeuopoulos T, Anagnostopoulou S, Kanellopoulos I, Mastoris M, Kostopanagiotou G. Ultrasound anatomy of the cervical paravertebral space: a preliminary study. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(6):617-22.
132. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med.* 2016;67:433-51.

## Annexe I : Les données appariées

Matched Data Set						
		Group		p-value	All	
		cases	control			
Gender						
Women	N	13	13	matched	26	
	Col	41.94	41.94		41.94	
	Percent					
Men	N	18	18		36	
	Col	58.06	58.06		58.06	
	Percent					
Age (Years)						
	N	31	31	matched	62	
	Mean	54.8	55		54.9	
	Std	14.3	13.7		13.9	
Primary Diagnosis - Specific Code	Primary Diagnosis - Etiology					
1.2-Cervical And Radicular Pain	Not Specified	N	1	0	1	
		Col				
		Percent	3.23	0	1.61	
	1.a-Muscular	N	1	0	1	
		Col	3.23	0	1.61	

		Percent			
3.1-Lumbar Without Radicular Pain	1.c-Disc Disorder	N	7	4	11
		Col			
		Percent	22.58	12.9	17.74
	1.e-Myofascial (Trigger Point)	N	1	0	1
		Col			
		Percent	3.23	0	1.61
	1.k-Following Nerve Injury	N	1	0	1
		Col			
		Percent	3.23	0	1.61
3.1-Lumbar Without Radicular Pain	3.e-Myofascial (Trigger Point)	N	1	0	1
		Col			
		Percent	3.23	0	1.61
3.2-Lumbar And Radicular Pain	Not Specified	N	1	0	1
		Col			
		Percent	3.23	0	1.61
	3.b-Facet Joint Disorder	N	6	7	13
		Col			
		Percent	19.35	22.58	20.97
	3.c-Disc Disorder	N	9	19	28
		Col			
		Percent	29.03	61.29	45.16
	3.d-Medullary	N	1	0	1
		Col	3.23	0	1.61

		Percent			
3.3-Radicular Pain Only	3.i-Traumatic Origin	N	1	0	1
	Col				
	Percent	3.23	0		1.61
3.3-Radicular Pain Only	3.c-Disc Disorder	N	0	1	1
	Col				
	Percent	0	3.23		1.61
	3.j-Following Surgery	N	1	0	1
	Col				
	Percent	3.23	0		1.61
DN4 At Initial Visit					
Subscore Based On The First 7 Items		N	31	31 matched	62
		Mean	3.9	4	3.9
		Std	2	1.6	1.8
BDI At Initial Visit					
Global Score		N	31	31	0.0059 62
		Mean	25.4	17.7	21.5
		Std	12.4	8.6	11.2
PCS At Initial Visit					
Rumination Sub-Scale		N	31	31	0.1588 62
		Mean	12	10.6	11.3
		Std	3.8	4	3.9
Magnification Sub-Scale		N	31	31	0.0183 62
		Mean	7.5	5.4	6.4

	Std	3.5	3.2		3.5
Helplessness Sub-Scale	N	31	31	0.0775	62
	Mean	16.5	14.1		15.3
	Std	4.6	5.6		5.2
Global Scale	N	31	31	0.4220	62
	Mean	35.9	30.1		33
	Std	10.8	11.2		11.3
SF12 v2 - Norm-based scores at initial visit					
Bodily Pain	N	31	31	0.3301	62
	Mean	24.2	26.5		25.4
	Std	5.9	11.6		9.2
General Health	N	31	31	0.0695	62
	Mean	29.6	34.9		32.3
	Std	10	12.1		11.3
Mental Health	N	31	31	0.1654	62
	Mean	38.2	41.9		40.1
	Std	10	10.9		10.6
Mental Summary	N	31	31	0.0141	62
	Mean	37.5	44.5		41
	Std	10.1	11.7		11.4
Physical Functioning	N	31	31	0.0554	62
	Mean	25.7	29.9		27.8
	Std	5.3	10.5		8.5
Physical Summary	N	31	31	0.2210	62

	Mean	25.2	27.8		26.5
	Std	5.3	10		8.1
Role Emotional	N	31	31	0.0200	62
	Mean	28.1	35.5		31.8
	Std	11.2	13.1		12.6
Role Physical	N	31	31	0.2593	62
	Mean	27.6	30.1		28.9
	Std	6.9	10.2		8.7
Social Functioning	N	31	31	0.0043	62
	Mean	28.6	37		32.8
	Std	8.5	13.3		11.9
Vitality	N	31	31	0.0694	62
	Mean	38.7	44.2		41.4
	Std	11.1	12.3		12
Pain At Initial Visit					
Pain Right Now (0= No Pain, 10= Worst Possible Pain)	N	31	31	0.3667	62
	Mean	6.9	6.4		6.7
	Std	1.8	2.6		2.2
Average Pain In Past 7 Days (0= No Pain, 10= Worst Possible Pain)	N	31	31	0.5713	62
	Mean	7.5	7.2		7.4
	Std	1.7	1.9		1.8
Worst Pain In Past 7 Days (0= No Pain, 10= Worst Possible Pain)	N	31	31	0.6022	62
	Mean	8.6	8.4		8.5
	Std	1.3	1.6		1.4

